





**Veröffentlicht:**

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar 10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere 15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und 20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der 25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergößerung der 30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher kohärent zu einem bei der Transkription als Matritze 35 dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonderen vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antsinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt *in vivo* ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in 5 diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I 10 und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nu- 15 kleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal 20 eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese 25 induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteininasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte 30 dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird 35 die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein 5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhaftweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt 15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als 20 zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteilhaftweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein 35

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen 15 Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die 25 dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die 30 dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, 35 enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur 5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II 10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

25 Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

30 Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),

5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,

20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,

25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,

30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und

Fig. 18 5 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,

Fig. 19 10 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,

Fig. 20 15 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,

Fig. 21 20 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma,

Fig. 22 25 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,

Fig. 23 30 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,

Fgi. 24 35 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,

Fig. 25a 40 Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,

Fig. 25b 45 Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

Fig. 26a 50 Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wo-  
bei die Mittelwerte aus zwei Werten darge-  
stellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht-  
und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer  
Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in  
Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträn-  
gigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils  
ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und  
die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren  
15 beideren Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 un-  
gepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei  
mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Va-  
riante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann  
jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1)  
20 liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches  
Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken  
kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen  
25 zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der  
zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden  
Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll  
gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 ein-  
zelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Ab-  
schnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Ge-  
35 genstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Ge-  
genstrang ausgebildet sein.

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemisches der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mittransfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glu-  
cose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Peni-  
cillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brut-  
schränk unter 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden  
alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachs-  
10 tumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der  
Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Tryp-  
sin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10<sup>5</sup>  
Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture  
Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petri-  
15 schalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens  
30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und  
sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wieder-  
finden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate  
Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-  
25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit  
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM  
NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,0 verwendet, der 0,01  
µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen  
Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v)  
an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes,  
35 Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-  
Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

5 Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere  
10 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;  
15 nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1  $\mu$ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur  
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

25 Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 $\mu$ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

**Tabelle 1:** Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs lässt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basenpaararten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte  
20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP  
25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als 5 auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; 20 als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemisches der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 25 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 5 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $1,0 \times 10^4$  Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) 20 und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von 30 DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200  $\mu$ l Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200  $\mu$ l Wachstumsmedium im 5 Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging System GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100  $\mu$ l Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100  $\mu$ l pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca  $^{2+}$ , Mg  $^{2+}$ , Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30 In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz 5 pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt. 10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus- 15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne 25 dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

## 9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann besonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22 und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzelsträngige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Während die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentration von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhibitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren 10 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare) mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechenden Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10 nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden 15 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der inhibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).

20

25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden 3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu erreichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem 30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Anti-sinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

### III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

#### Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben 10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH<sub>2</sub>O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis 20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, 25 pH 7,5, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine 30 Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete

5 Pellet wurde in 30 µl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol ) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und 500 µl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren

15 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt

20 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 µl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all

25 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationsystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum**

1. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

**Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
5. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

1. Sinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 µl 20 µM S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 µl 20 µM S4B)

5 Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang K2 (10 µl 20 µM K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 µl 20 µM K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im  
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als  
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden  
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation  
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-  
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-  
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden  
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich  
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)  
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr  
detektierbar.

30 Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-  
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-  
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirk-  
samkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem  
5 glatten Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleo-  
tiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Über-  
hang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Ta-  
belle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 er-  
sichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5' - CCACAUAGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3' - GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5' - CCACAUAGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3' - UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5' - GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3' - UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5' - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3' - UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5' - CCACAUAGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3' - CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCAGGAGUGUGGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUUCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUUCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös

10 in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemisches der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFP) 5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-  
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-  
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-  
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten  
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h  
gehalten. Als Sägemehleinsteu wurde Weichholzgranulat 8/15  
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-  
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-  
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-  
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-  
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-  
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-  
15 schen 5<sup>30</sup> und 7<sup>00</sup> sowie zwischen 17<sup>30</sup> und 19<sup>00</sup> Uhr) über 5 Tage  
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-  
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg  
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro  
10 g Körpergewicht,

25 Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-  
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten  
Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-  
kleotidpaaren),

30 Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-  
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit  
2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem  
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),

Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch  
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

5                   Gruppe E:    2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

10                Gruppe F:    50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

15                Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

20                Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO<sub>2</sub>-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, steriles PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für 25 Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 30 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe 5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke 10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde 20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min 25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit 30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800  $\mu$ l Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM  $\beta$ -Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und 10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAx 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30, 15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100  $\mu$ g/ml eingesetzt.

25 SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu$ l 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250  $\mu$ l Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu$ l TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83  $\mu$ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu$ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu$ l 10% SDS, 50  $\mu$ l 10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu$ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 $\mu$ l Plasma bzw. 25  $\mu$ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde 15 der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semi-dry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran 30 nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrifte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert: Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Strände und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren  
5 (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe  
10 E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Ge-  
webeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition  
15 der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist  
(Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA  
als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-  
20 Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kon-  
25 trolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit  
30 einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF $\alpha$  (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.

10 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemisches der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-30 essetial Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $5 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5  $\mu$ l einer 20  $\mu$ M Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5  $\mu$ l einer 20  $\mu$ M Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175  $\mu$ l serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz 15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreien Medium verdünnt: pro Well 3  $\mu$ l mit 12  $\mu$ l Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für 20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800  $\mu$ l serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent 25 weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200  $\mu$ l dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das 30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200  $\mu$ l Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM  $\beta$ -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-  
5 Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAx 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei  
10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®- Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angeben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200  $\mu$ l Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800  $\mu$ l 1x Arbeits-  
15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).  
20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu$ l 10% SDS, 7,15 ml Aqua bidest., 150  $\mu$ l Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu$ l TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu$ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu$ l 10% SDS, 50  $\mu$ l 10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu$ l TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) ver-  
5 setzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längen-  
standard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)  
10 verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyve-  
nyldifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semi-  
15 dry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Me-  
thods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Strom-  
stärke von 0,5 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden  
verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10%  
Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH  
20 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4,  
10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM  
Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Katho-  
denpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Metha-  
nol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier  
25 (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-  
Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Über-  
prüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die  
Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Im-  
mundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45%  
30 Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpul-  
ver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde  
dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschrifte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h

5 bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die

10 Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung pipettiert.

Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

15

20 Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

<b>ES-7</b>	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
<b>ES-8</b>	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUAAAUAUCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2 <sup>5</sup> -19-2 <sup>5</sup>
<b>ES2A/ ES5B</b>	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
<b>K2</b>	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGGGU -5'	2-22-2

<b>K1A/ K2B</b>	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
---------------------	----------------	--	--------

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die 10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen 15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transiente Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. 20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression 30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American *Type Culture Collection*; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, 5 beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 10 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, 15 wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank#</u>
			<u>AF016535</u>
Seq	SQ141	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3'	1320-1342
R1	SQ142	3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1335-1318
Seq	SQ143	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3'	2599-2621
R2	SQ152	3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2621-2597
Seq	SQ144	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3'	3778-3799
R3	SQ145	3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3799-3776
Seq	SQ146	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3'	1320-1341
R4	SQ147	3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1339-1318

				<u>Position in</u>
				<u>Daten-</u>
				<u>bank-#</u>
				<b>AF402779</b>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'		2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'		2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à  $3,8 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3  $\mu$ l EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2  $\mu$ l Enhancer-R vermenigt und danach 3,5  $\mu$ l der jeweiligen 20  $\mu$ M dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6  $\mu$ l TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200  $\mu$ l frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100  $\mu$ l FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175  $\mu$ M bzieht sich auf 400  $\mu$ l Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10  $\mu$ M Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Ny-10 lon-Membran geblottet und mit 5'-α<sup>32</sup>P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich 25 zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-30 Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 72 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)<sub>5</sub>T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so liegt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through 5 combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Letters* 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. *Cell* 101, 235-238.

10 Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. *Nature Cell Biology* 2, E31-E36.

15 Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72: 248-254.

20 Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. *Gene* 252, 95-105.

25 Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 6499-6503.

30 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.

Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,

5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,  
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interference  
by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature  
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.

15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruthers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-energy parameters for prediction of RNA duplex stability. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

25 Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,  
Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,  
Gullick W, Angeletti CA, Bevilaqua G & Ciardiello F (1998):  
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors  
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected  
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-  
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-  
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15 Kyhse-Anderson J (1984): Electroblotting of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 277: 680-685.

25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

30 Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

5 Montgomery,M.K. and Fire,A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

10 Montgomery,M.K., Xu,S., and Fire,A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

15 Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

20 Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

25 Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-106.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981). Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984): Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

15

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20

Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annual review in Cell Biology* 10: 251-337.

25

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Annals of Oncology* 8: 1197-1206.

30

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000. RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *Cell* 101, 25-33.

5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. *Anal. Biochem.* 236: 302-308.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.  
15

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.  
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.  
25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25 17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktio-  
nelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-  
acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psora-  
10 len.

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

20 31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

25 39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15

43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25

46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen

30

Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren 5 aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

10 49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

15 50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, 20 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

25 52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

30 53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

20 59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

25 60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstrände entgegenzuwirken.

30 61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die 5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die 10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die 15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die 20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur 25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die 30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

25 und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, 5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder 15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteininasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

25

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zu mindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktio-nelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psora-  
len.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, da- von abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei 5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem 10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei 15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei 30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabrechbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20

122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25

123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30

125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.  
15

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.  
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20 136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktio-  
nelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-  
acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psora-  
10 len.

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

20 151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei 15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist. 25

160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird. 30

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15

163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25

166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen

30

Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren 5 aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

10

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandt sind.

15

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171.

Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

20

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

25

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

30

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei un-  
20 gepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zu-  
mindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um ei-  
nem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzel-  
25 stränge entgegenzuwirken.

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die 5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die 10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die 15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die 20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur 25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die 30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

20 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

25 und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, 5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder 15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteininasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

5 211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 15 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

25

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zu-  
mindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem  
Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzel-  
stränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der  
durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt  
der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei  
die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische  
Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechsel-  
wirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswech-  
selwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei  
die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1,  
E2) gebildet ist.

25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei  
die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbin-  
dungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vor-  
zugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei  
die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden be-  
nutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktio-nelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psora-  
len.

15

228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25

230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30

231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, da-  
von abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hülpprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei 5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem 10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei 15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

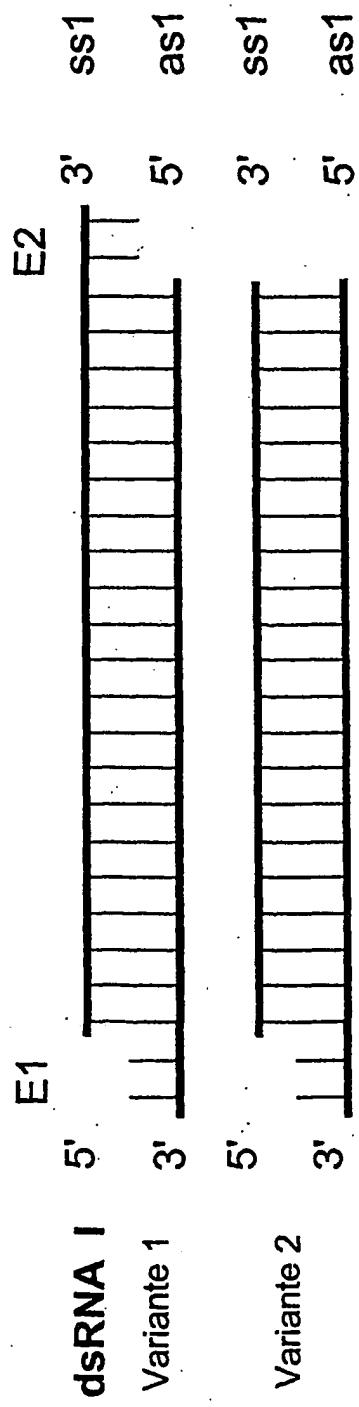
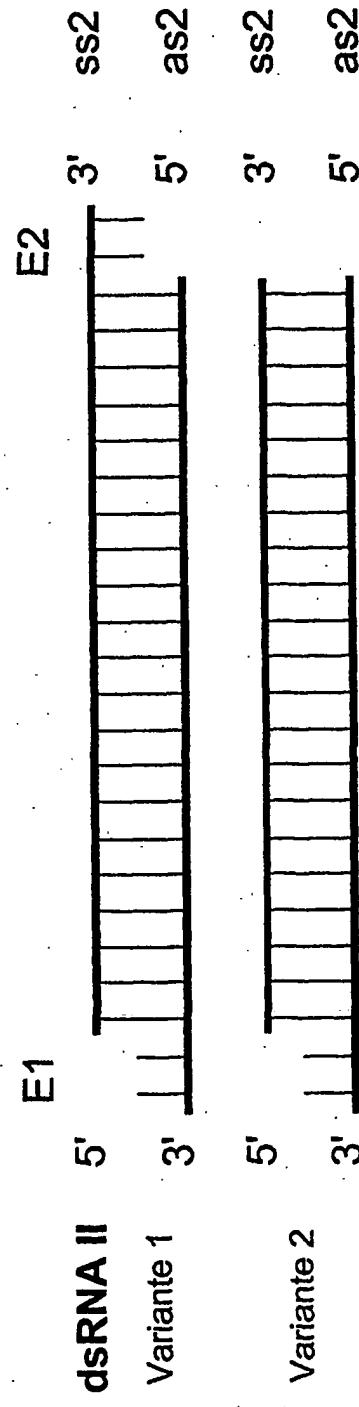
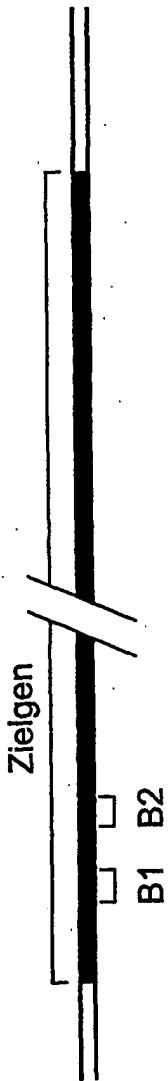
20 237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei 30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabrechbar ist.

**Fig. 1a****Fig. 1b****Fig. 2**

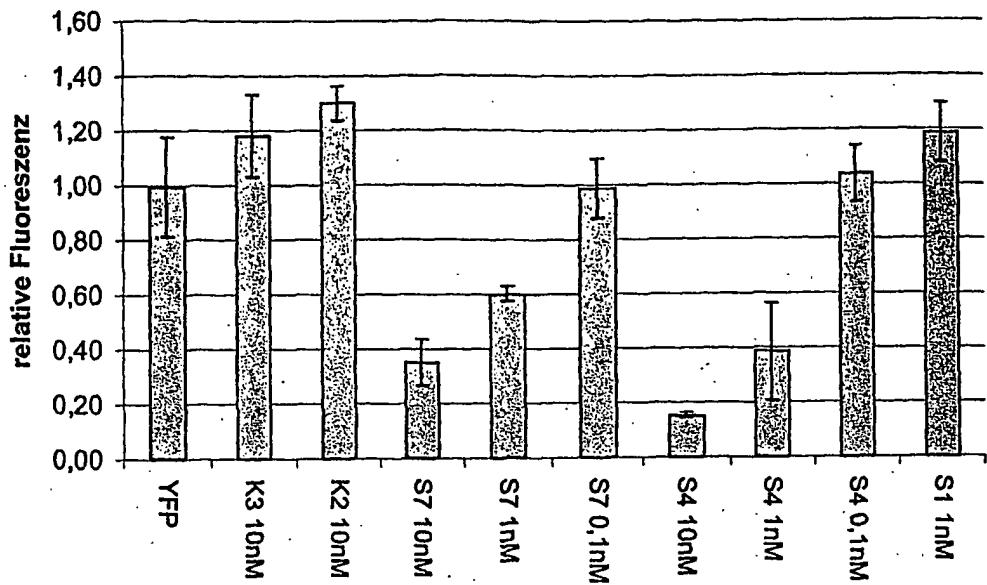


Fig. 3

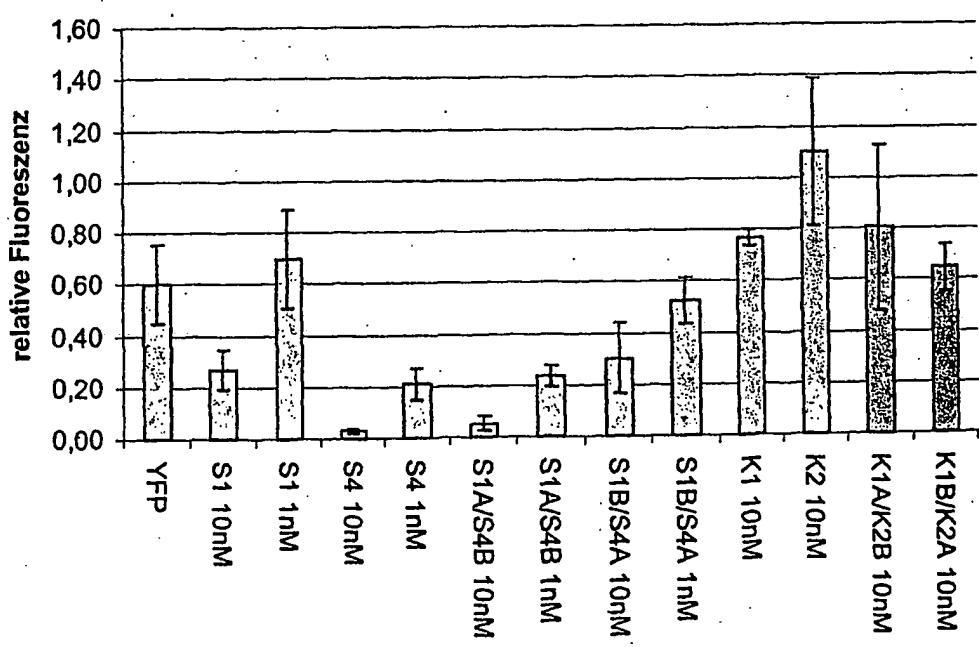


Fig. 4

3/20

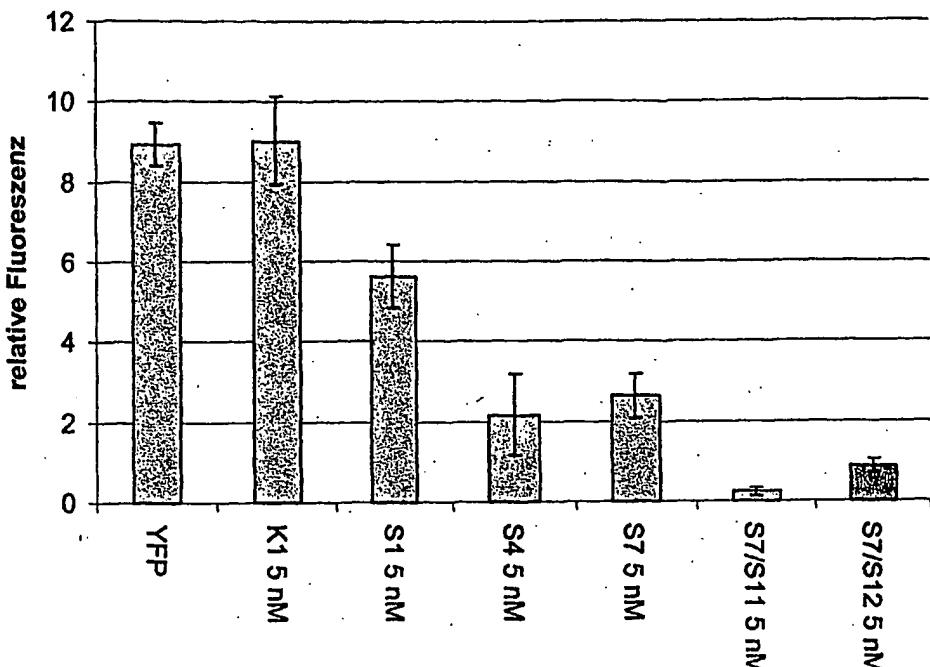


Fig. 5

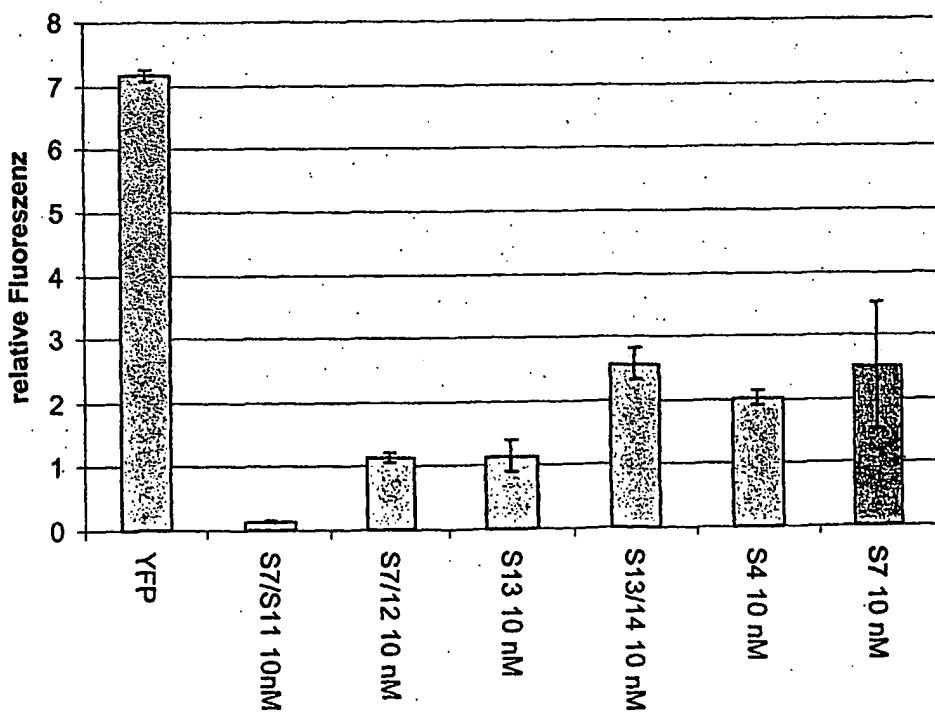


Fig. 6

4/20

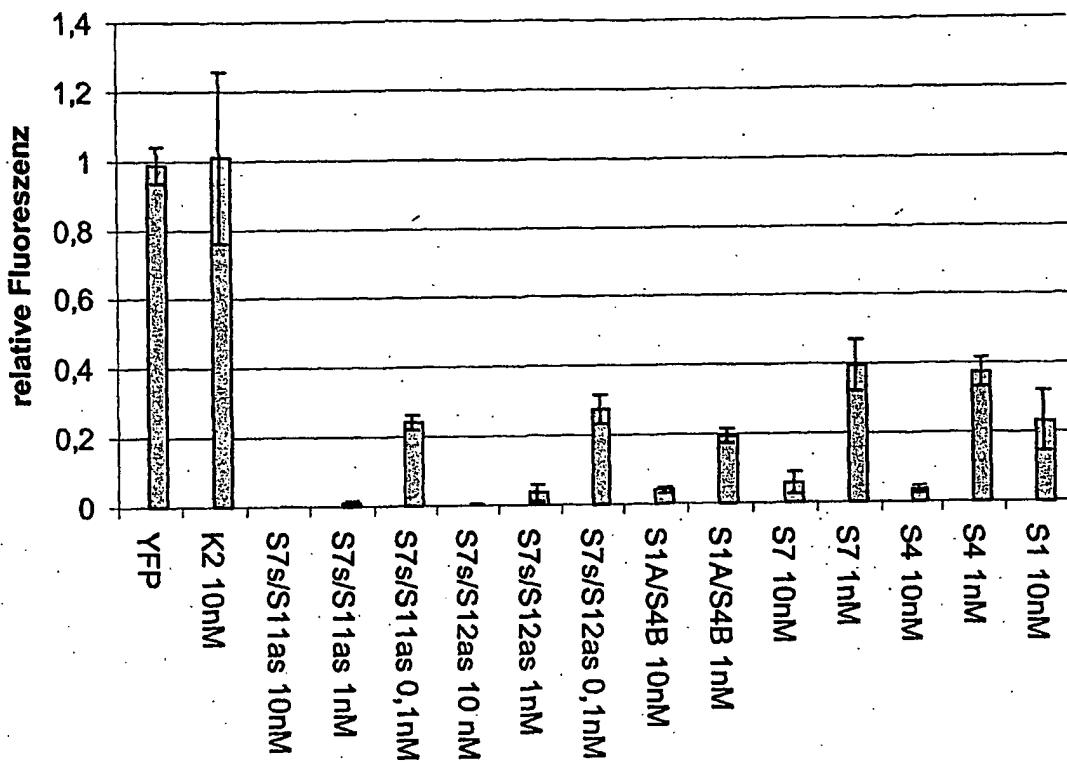


Fig. 7

5/20

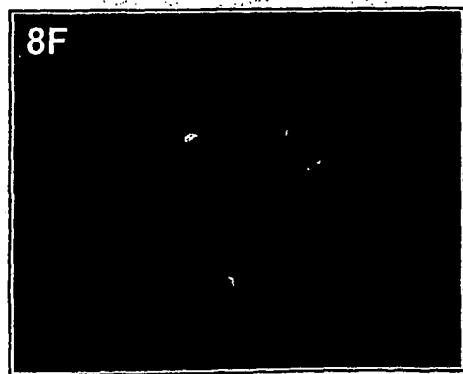
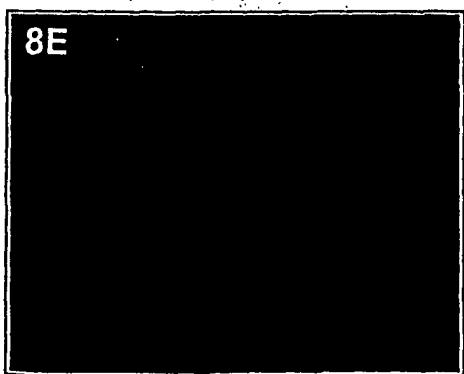
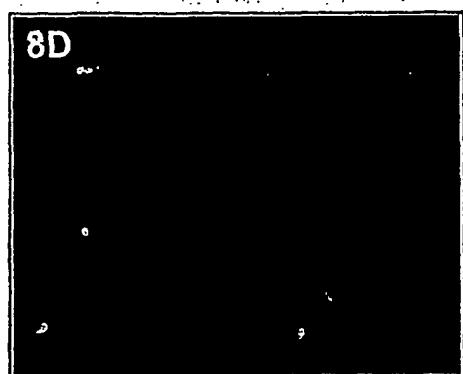
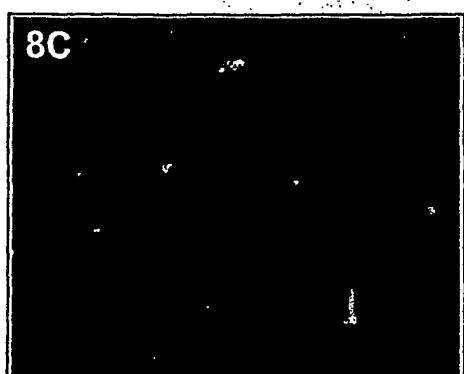
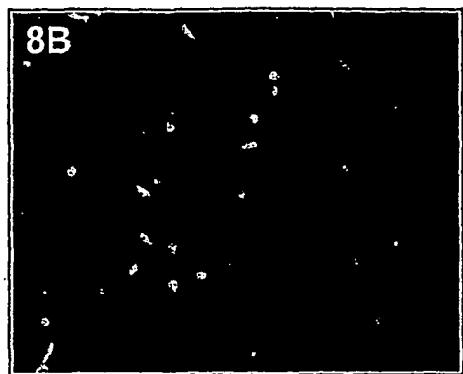


Fig. 8

6/20

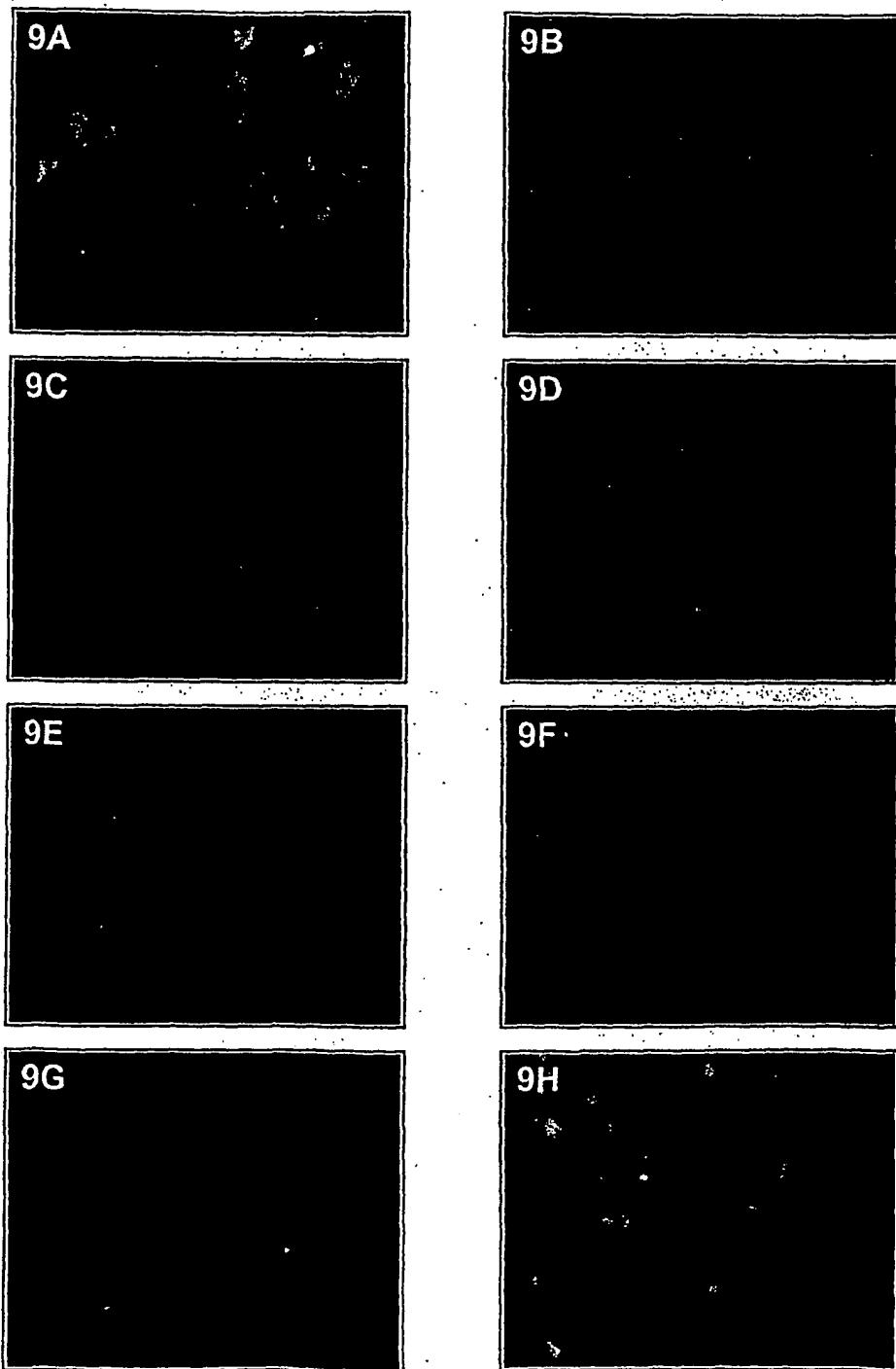


Fig. 9

7/20

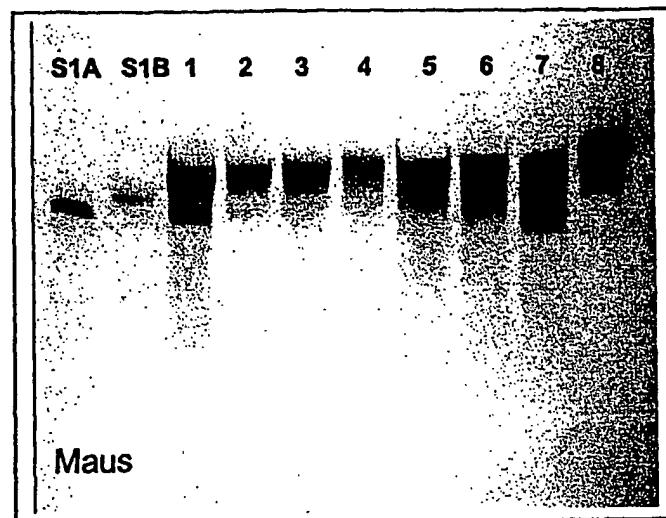


Fig. 10

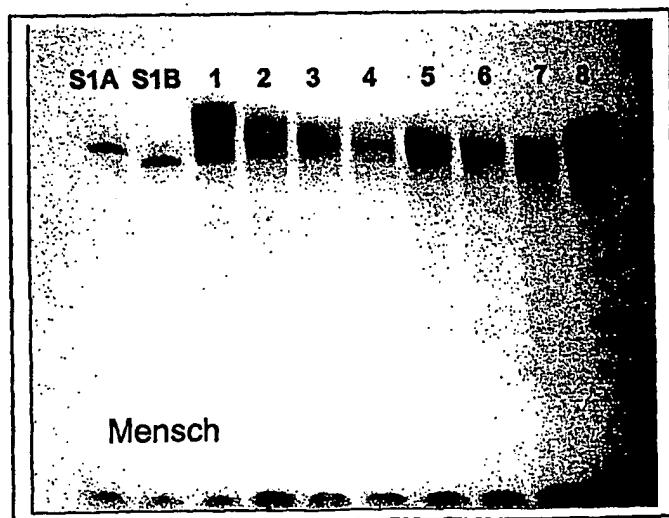
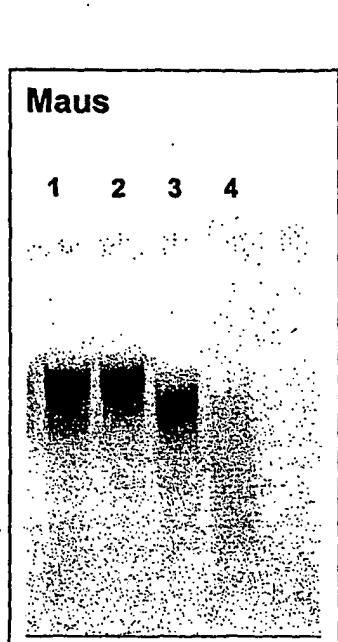
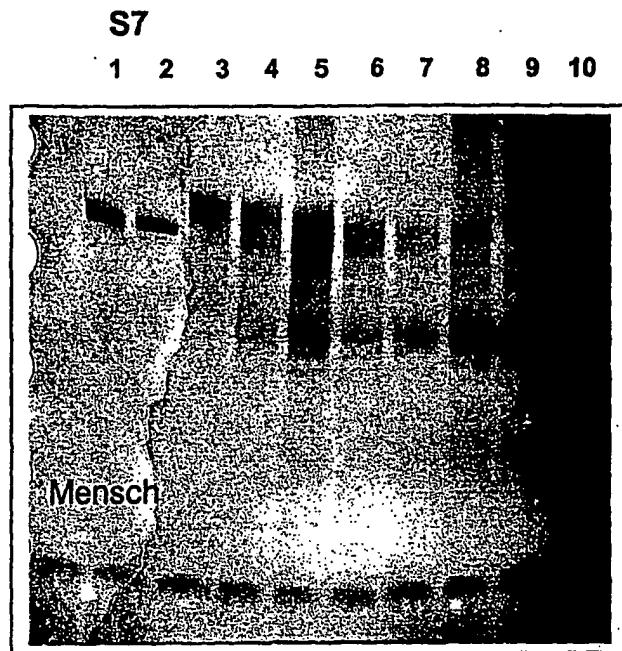
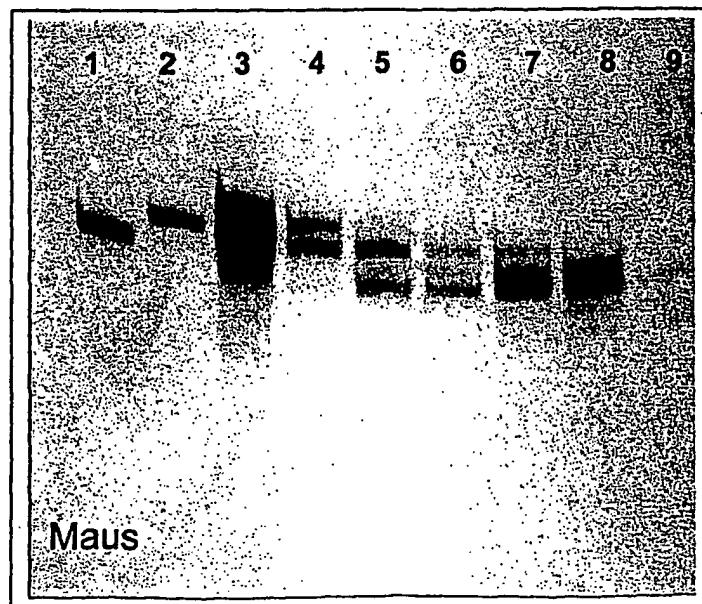


Fig. 11

8/20

**Fig. 12****Fig. 13****Fig. 14**

9/20

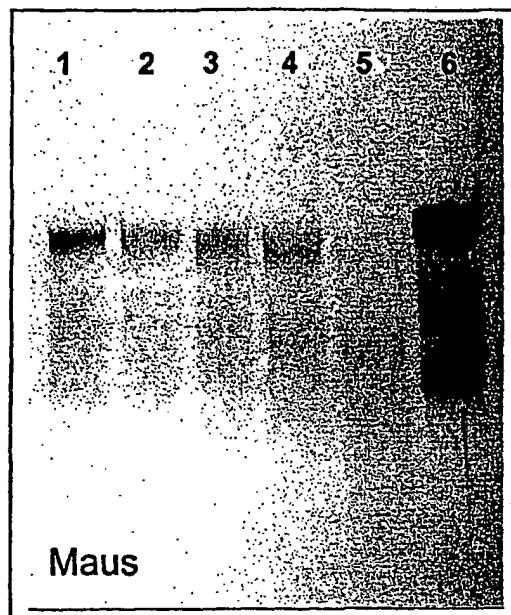


Fig. 15

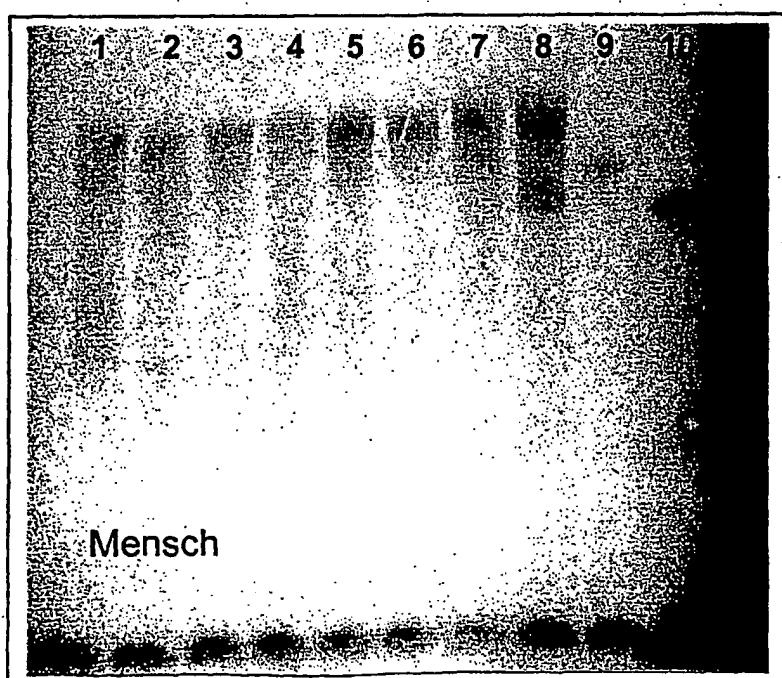


Fig. 16

10/20

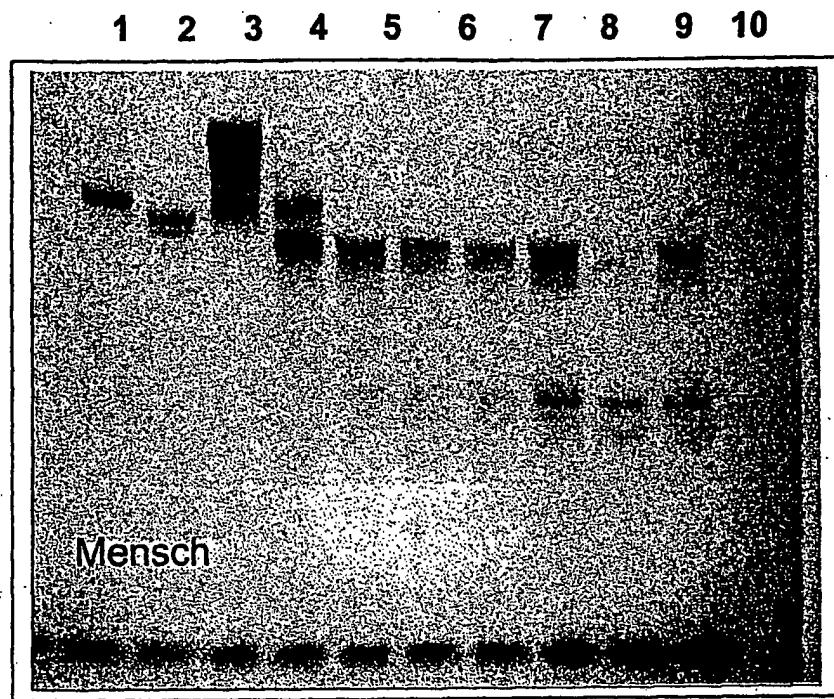


Fig. 17

11/20

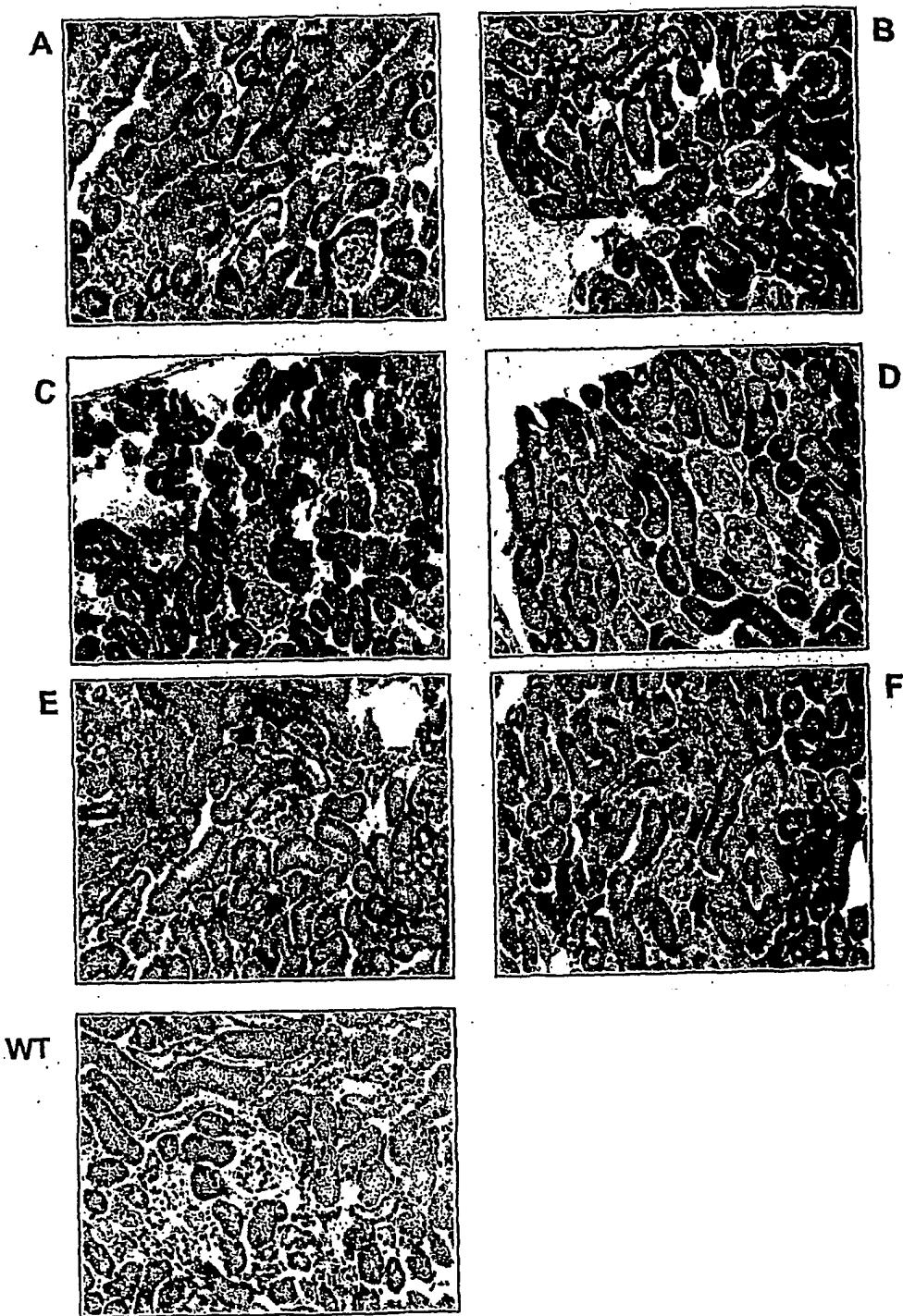


Fig. 18

12/20

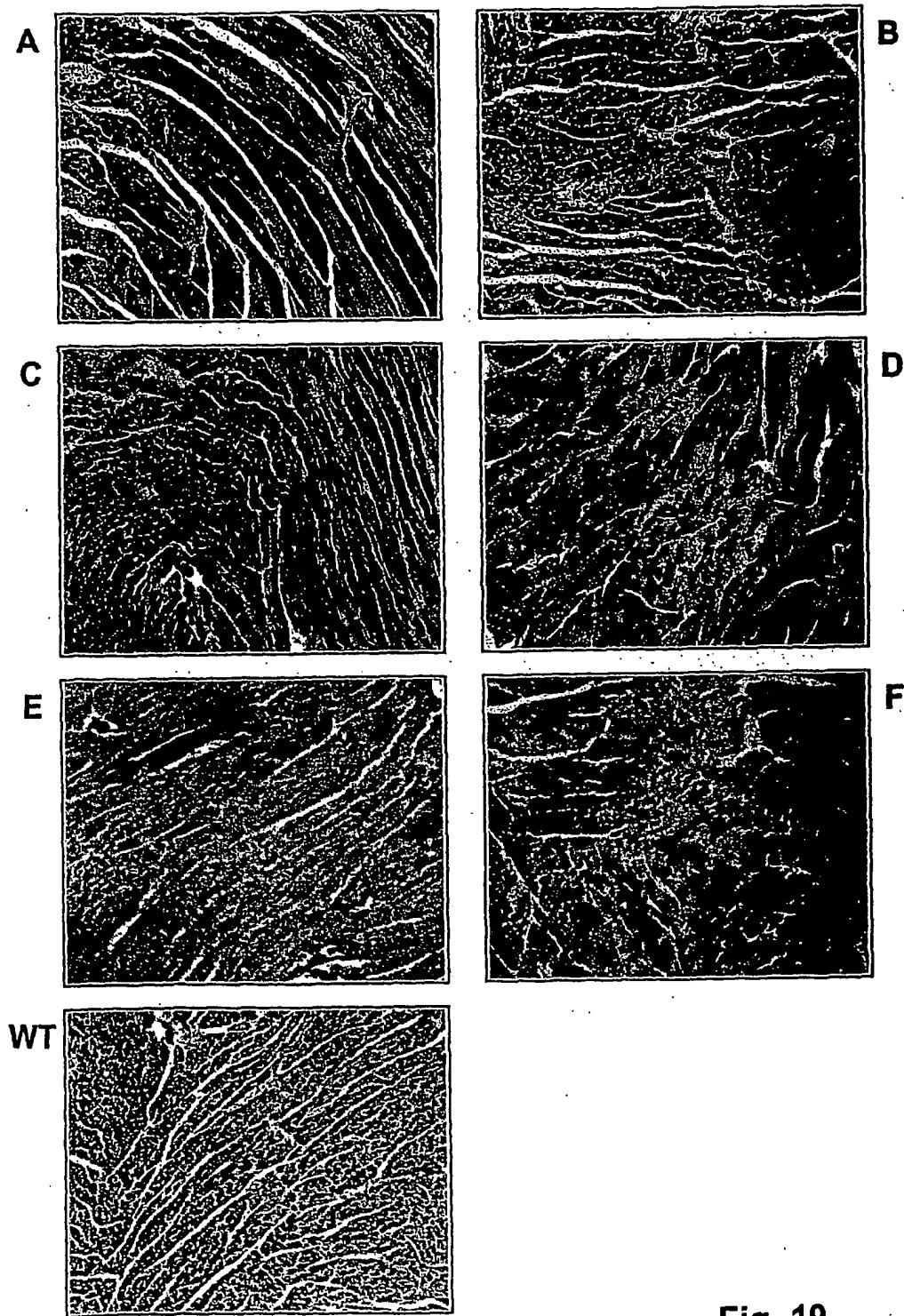


Fig. 19

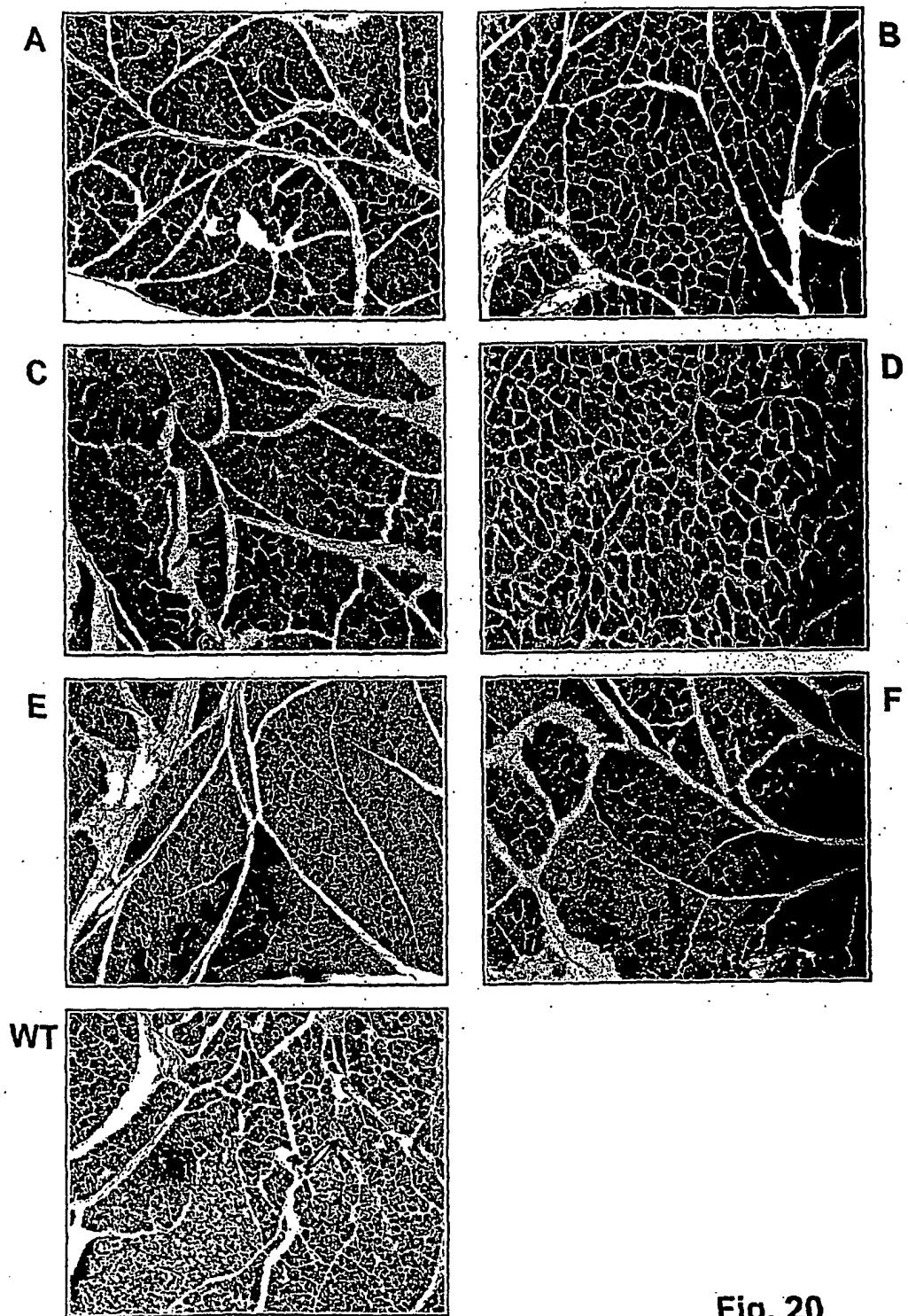
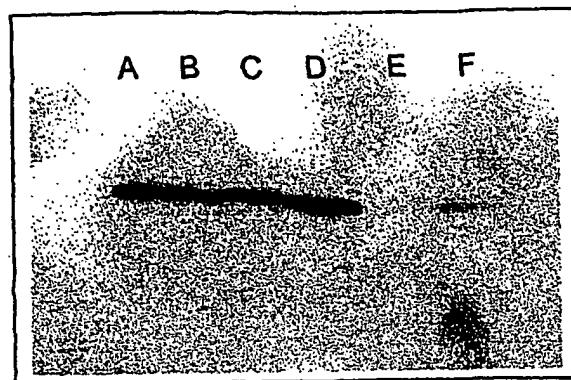
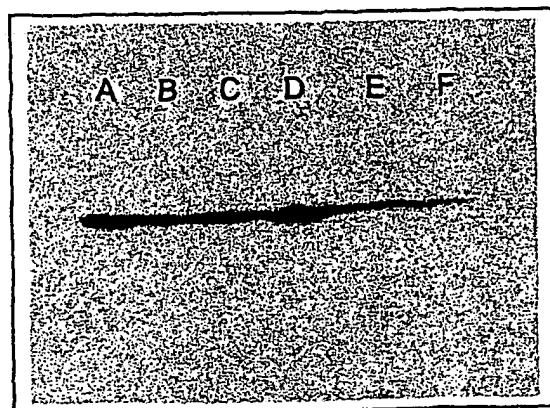


Fig. 20

14/20

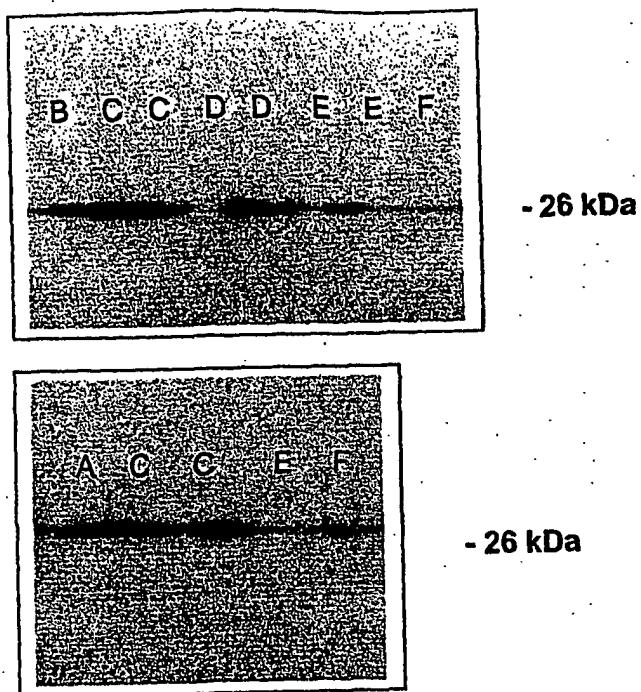


**Fig. 21**

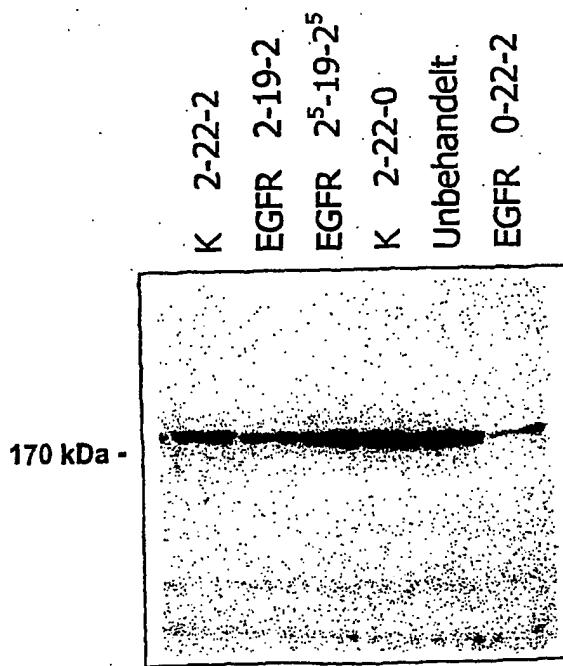


**Fig. 22**

15/20

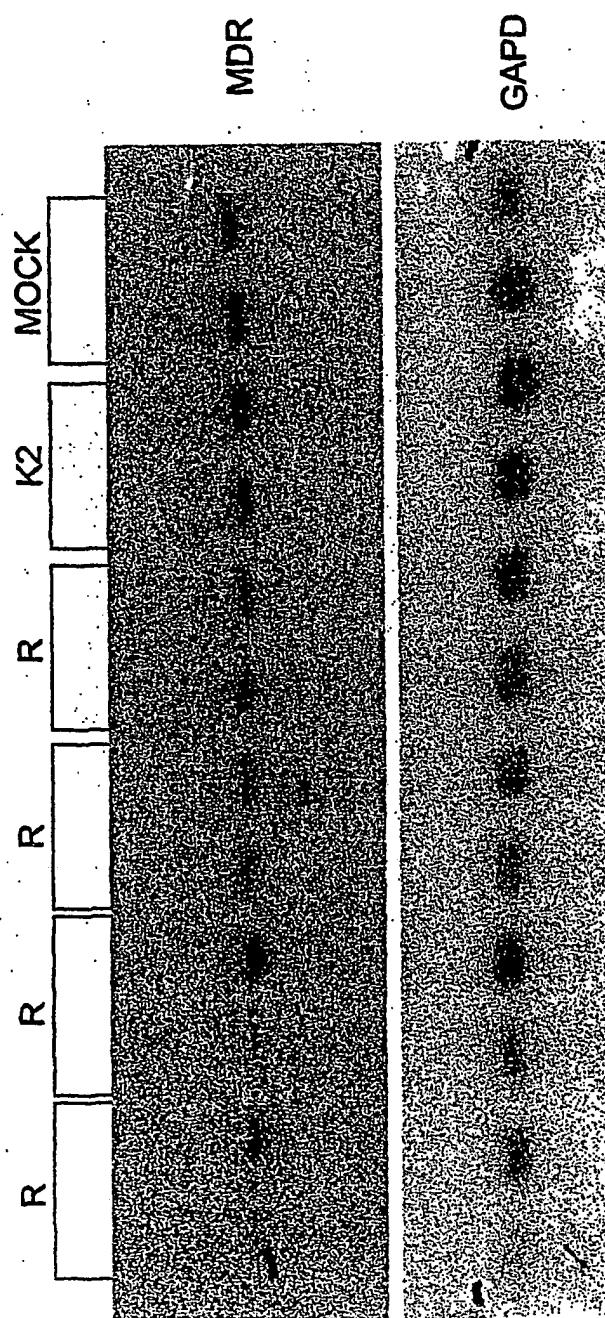


**Fig. 23**



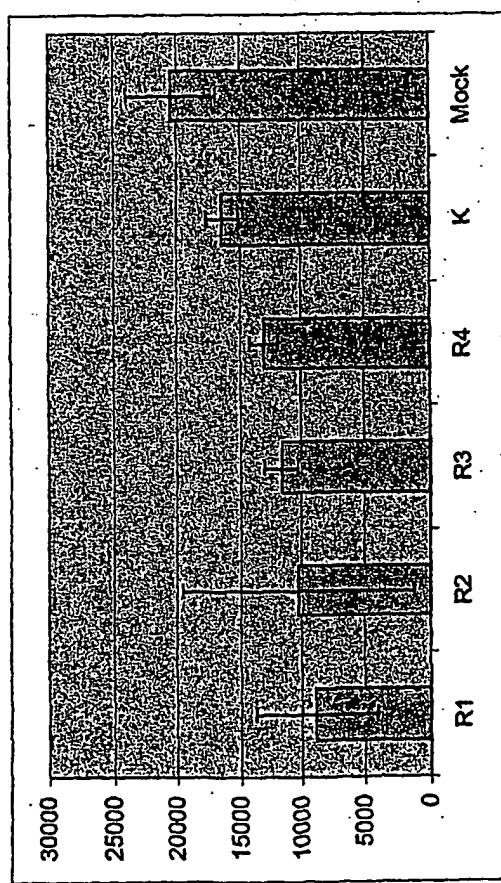
**Fig. 24**

16/20



**Fig. 25a**

17/20

**Fig. 25b**

18/20

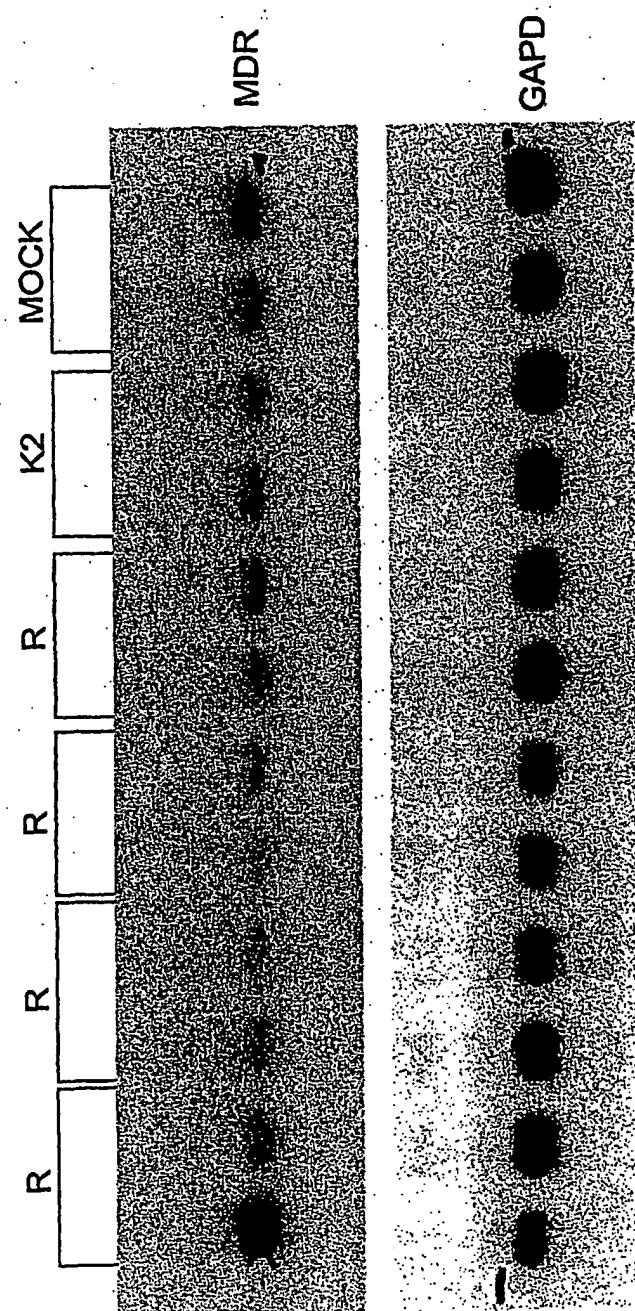
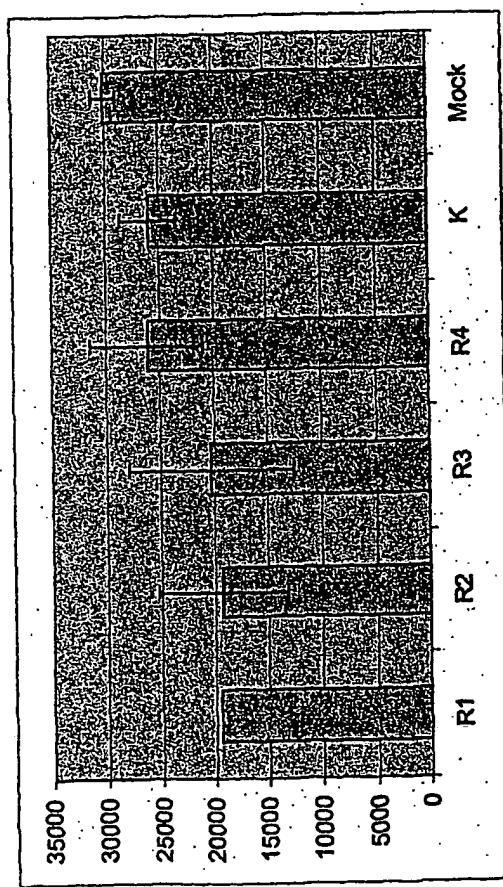


Fig. 26a

19/20

Fig. 26b



20/20

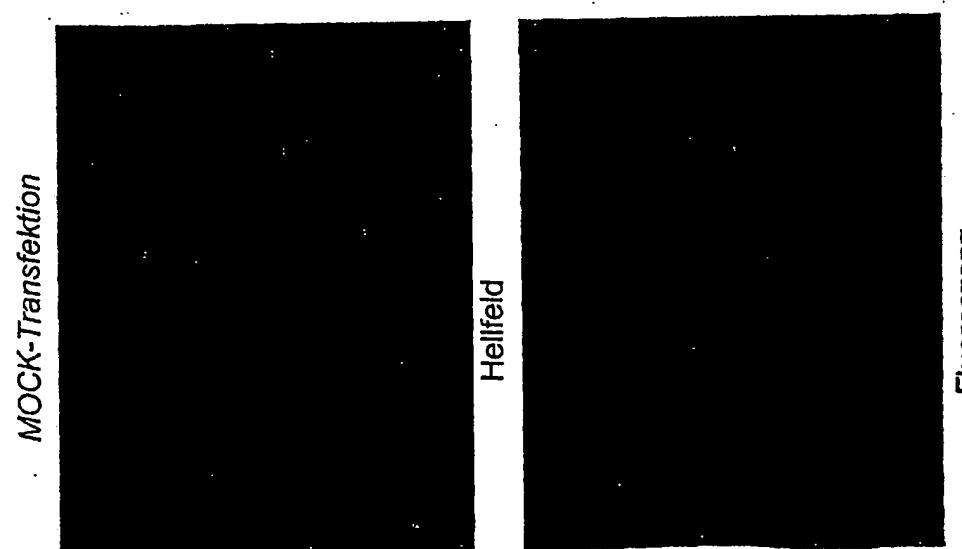
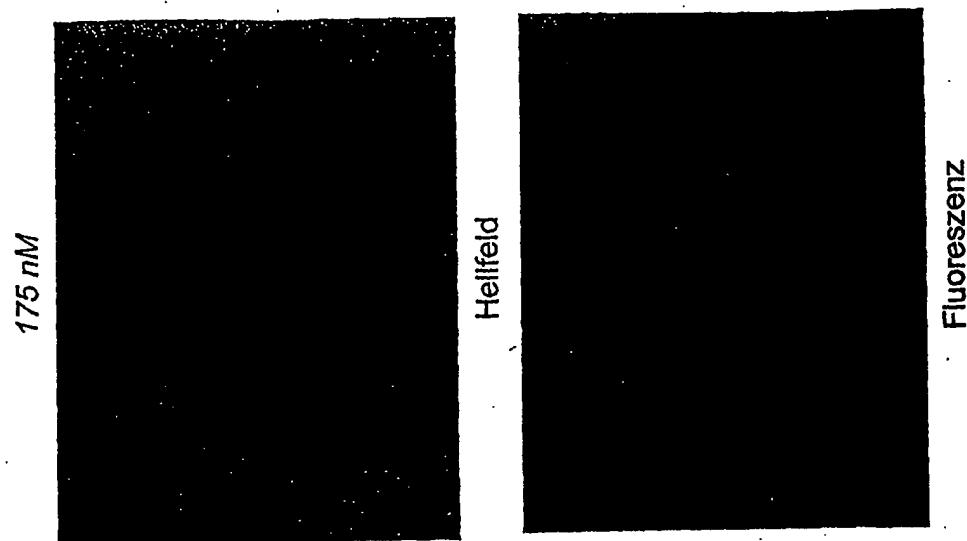


Fig. 27

## SEQUENZPROTOKOLL

&lt;110&gt; Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression  
eines Zielgens

&lt;130&gt;

10 <140>  
<141>

&lt;160&gt; 142

15 &lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2955

&lt;212&gt; DNA

20 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; Eph A1

&lt;310&gt; NM00532

25 &lt;300&gt;

&lt;302&gt; ephrin A1

&lt;310&gt; NM00532

30 &lt;400&gt; 1

atggagcggc gctggccctt ggggctaggg ctgggtgtgc tgctctgcgc cccgctgccc 60  
ccggggcgc gcgccaaagga agttactctg atggacacaaa gcaaggcaca gggagagctg 120ggctggctgc tggatcccc aaaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180  
acacccctct acatgtacca ggactgccc atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 24035 cttcgctcca attggatcta ccggggggag gaggcttccc gcttcacgt ggagctgcag 300  
ttcacccgtgc gggactgcaa gagttccctt gggggagccg ggcctctggg ctgcaaggag 360accccaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420  
ttttccaga aggttaaccac ggtggctgc a gaccagact tcaccattcg agaccttgcg 480tctggctccg tgaagctgaa tggagctgc tgctctctgg gccgcctgac ccggcgtggc 540  
40 ctctacctcg ctttccacaa cccgggtgcc tgggtggccc tgggtctgt ccgggtcttc 600taccagcgtc gtccctgagac cctgaatggc ttggcccaat tcccaacac tctgcctggc 660  
cccgctgggt tggtggaaat ggcgggcacc tgcttgcacc acgcgcgggc cagccccagg 720ccctcagggt caccggccat gcactgcacg cctgatggcg agtggctgtt gcctgttagga 780  
cggtgccact gtgagctgg ctatgaggaa ggtggcagtgc gcaagcatg tgggcctgc 84045 cctagcggct cttaccggat ggacatggac acacccatt gtctcacgtg ccccaagcag 900  
agcaactgctg agtctgaggg ggcaccatc tgcacatgtg agagccgca ttacagact 960ccgggggagg gccccccatg ggcacatgcaca gttcccccctt cggccccccg aaacctgagc 1020  
ttctctgcct caggactca gctctccctg ctgggggaaac ccccaacgaga tacgggggg 1080

cgccaggatc tcaatacag tggaggatgtt tcccaatgc agggcacacgc acaggacggg 1140

50 gggccctgtcc agccctgtgg ggtggggctg cacttctgc cggggcccg ggcgctcacc 1200  
acacctgcag tgcatagtca tggccctgaa cttatgcac actacacatt taatgtggaa 1260gccccaaatg gagtgtaagg gctgggcacc tctggccatg ccagcacctc agtcagcatc 1320  
agcatggggc atgcagatgc actgtcaggc ctgtctctga gactggtaa gaaagaaccg 1380

aggcaactag agctgacctg ggcggggtcc cggcccccggaa gcccctgggc gaaacctgacc 1440

55 tatgagctgc acgtgctgaa ccaggatgaa gaacggtacc agatgttct agaaccagg 1500  
gtcttgctga cagagctgca gctgcacacc acatacatcg tcagactccg aatgctgacc 1560ccactgggtc ctggcccttt ctccctgtat catgagttc ggaccacccc accagtgtcc 1620  
aggggcctga ctggaggaga gattgttagcc gtcataatgtt ggctgtgttgc tggtcaggg 168060 ttgctgtttt ggattctcgat ttccgggtcc aggagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740  
cacgtgaccg cgccaccat gttggatcgg aggacaatgt gtcataatgttgc ctatgtgg 1800  
accccaaggc atacgagac cctgcacagg gaggcattgaa ctttacccgg aggtggct 1860  
aattttccctt cccggagatc tgatccacgt tggctgtatgg tggacactgt cataggagaa 1920

ggagagtttgggaaagtgtatcgagggaccctcaggctcccgccaggactgcaagact 1980  
 gtggccattaaagacatccacaggtggccagtggtggaaatcccttcga 2040  
 gaggcaactatcatggggcaatgttagccacccgcataatttcgcatactggaaaggcgtgtc 2100  
 acaaaggcataagccatcatgatcatcacaatgtatggagaatgcagccctggatgcc 2160  
 5 ttccctgaggggagcggggaggaatcagctggtcctggcagctagtggccatgtgcaggggc 2220  
 atagcatctgtcatgtatcactatcataattatgtccaccgggacctggctgtc 2280  
 agaaacatcttggtaatcaaaacctgtgcgtcaagggtgtctgactttggcctgactcgc 2340  
 ctccctggatgactttgatggcacatacgaaaccaggagaaagatcccataccgttgg 2400  
 acagccccctgaagccatgtccatcgatcttcaccacagccagcgatgtgtggagcttt 2460  
 10 gggatttgtatgtggggaggtgtgagcttggggacaagccatggggatgtgagcaat 2520  
 caggaggtaatgagatctgtggggatggatgggtacccgggttgcggccctgtggactgc 2580  
 gcccctctgtatgactcatgtggaaactgcgtggcatatggccggccacac 2640  
 ttccagaagttcaggcacaatgtggagcaatgtgtgcaccccaactccctggggacc 2700  
 atggccaaactttgaccgggtactgtgttgcgtggcccaatccggggatgggg 2760  
 15 atcccgatctatccgttcgtggctcgtccatgtggatggatgtgtgcgtgggggg 2820  
 cacttccatccggctgggtggacccatgtggatgtgtgcgtgggggg 2880  
 ctgacgcagaatgtggatcacactggccgggaccaggaaagccatttttgcgttccatgt 2940  
 ggattcaaggactga 2955

20 <210> 2  
 <211> 3042  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25 <300>  
 <302> ephrin A2  
 <310> XM002088

30 <400> 2  
 gaagttgcgcgcaggccggcggggggagcggacaccgagggccgtgcaggcgtgg 60  
 gtgtgcgggatccggatcgatggggatcgaccggagacggagaagccggcatggagctc 120  
 caggcagccccgcgtctcgccctgtgtgggtgtcgctggccgcggccggggc 180  
 ggcggggcaatggaaatgggtactgtgtggatgtgtggatgtggggggatgggg 240  
 35 ctcacacaccatgtggccaaatggggggatgtgtggatgtggatgtggggggatgggg 300  
 atctacatgtactccgtgtggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtgggggg 360  
 aactgggtgtatccggggatggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtgggggg 420  
 gactgcaacaatgtggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtgggggg 480  
 gcccggatcgatccggatggactatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 540  
 40 accattgcgcgcggatggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtgggggg 600  
 aacgtggaggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 660  
 gatatcggtgtggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtggatgtgggggg 720  
 ctgctgcaggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 780  
 gcaactgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 840  
 45 cgtatgcactgtggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 900  
 gcaaggctacatggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 960  
 gaggcatctgtggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1020  
 gcccacccatgtggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1080  
 50 cttgcacacatggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1140  
 gtggagctgcgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1200  
 gtcacctgcgtggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1260  
 cgctactcgatggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1320  
 ccccacatgatggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1380  
 55 agccgcagcttcgtactgtggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1440  
 ctggaggggccatggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1500  
 agccgatgtgtggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1560  
 gtgcggccatggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1620  
 ctggatccggatggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1680  
 60 ttcagacgtggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1740  
 ggtgtggatccgtttctgtgtggatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1800  
 aaccagcgatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1860  
 cccctgaagaatgtggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccggatccgg 1920

	ttcactaccg	agatccatcc	atcctgtgtc	actcggcaga	aggtgatcg	agcaggagag	1980
	tttggggagg	tgtacaaggg	catgtgaag	acatcctcg	ggaagaagga	ggtgcgggtg	2040
	gccatcaaga	cgctgaagc	cggtcacaca	gagaagcagc	gagtggactt	cctcggcgag	2100
	gccccatca	tggccagtt	cagccaccac	aacatcatcc	gcctagaggg	cgtcatctcc	2160
5	aaatacaagc	ccatgtat	catcaactgag	tacatggaga	atggggccct	ggacaagttc	2220
	cttcgggaga	aggatggcga	ttcagcgtg	ctgcagctgg	tggcatgt	gccccatc	2280
	gcagctggca	tgaagtaccc	ggccacatc	aactatgtgc	accgtgaccc	gctgcccgc	2340
	aacatctcg	tcaacagca	cctgtctgc	aagggtctg	actttggct	gtcccgctg	2400
10	ctggaggacg	accccggc	cacccatacc	accagtggcg	gcaagatccc	catccgctgg	2460
	accgccccgg	aggccatcc	ctacccgaag	ttcacctctg	ccagcgacgt	gtggagctt	2520
	ggcattgtca	tgtggggagg	gatgacctat	ggcgagcg	cctactggg	gttgtccaac	2580
	cacgaggtga	tgaaagccat	caatgtggc	ttccggctcc	ccacacccat	gactgcccc	2640
	tcccccattc	accagctcat	gatgcagtgc	ttggcagcagg	agcgtgccc	ccgccccaaag	2700
15	ttcgtgaca	tcgtcagcat	cctggacaag	ctcattcg	cccctgactc	cctcaagacc	2760
	ctggctgact	ttgacccccc	cgtgtctatc	cggtctccca	gcacgagcgg	ctcggagggg	2820
	gtgcccttcc	gcacgggtc	cgagtggctg	gagtccatca	agatgcagca	gtatacggag	2880
	cacttcatgg	cggccggcta	cactgccc	gagaagggtgg	tgcagatgc	caacgacgac	2940
	atcaagagga	ttgggggtgc	gtgccccggc	caccagaagc	gcatgccta	cagcctgctg	3000
	ggactcaagg	accagggtgaa	cactgtgggg	atccccatct	ga		3042
20							
	<210> 3						
	<211> 2953						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A3						
	<310> NM005233						
30							
	<400> 3						
	atggattgtc	agctctccat	cctcctcctt	ctcagctgt	ctgttctcg	cagcttcggg	60
	gaactgattc	cgcagccctc	caatgaagtc	aatctactgg	attcaaaaac	aattcaaggg	120
	gagctggct	ggatcttta	tccatcacat	gggtgggaag	agatcagtgg	tgtggatgaa	180
35	cattacacac	ccatcaggac	ttaccagggt	tgcaatgtca	tggaccacag	tcaaaaacaat	240
	tggctgagaa	caaactgggt	ccccaggaac	tcagctcaga	agattttatgt	ggagctcaag	300
	ttcactctac	gagactgcaa	tagattcca	ttgggttttag	gaacttgcaa	ggagacattc	360
	aacctgtact	acatggagtc	tgatgtatg	catggggtga	aatttcgaga	gcatcagtt	420
	acaagatgttgc	acaccatgc	agctgtatgaa	agtttactc	aatatggatct	tggggaccgt	480
40	attctgaagc	tcaacactgt	gattagagaa	gtaggtcc	tcaacaagaa	gggattttat	540
	ttggcatttc	aagatgttgg	tgcttgttt	gccttgggt	ctgtgagagt	atacttcaaa	600
	aagtgcctat	ttacagtgaa	gaatctggct	atgtttccag	acacggtacc	catggactcc	660
	cagtccctgg	tggaggttag	agggtctgt	gtcaacaatt	ctaaggagga	agatcctcca	720
	aggatgtact	gcagttacaga	aggcgaatgg	cttgcacca	ttggcaagt	ttcctgcaat	780
45	gctggctatg	aagaaagagg	ttttatgtgc	caagctgtc	gaccagggtt	ctacaaggca	840
	ttggatggta	atatgaagt	tgcttaatgt	ccgcctcaca	gttctactca	ggaagatgg	900
	tcataatgtact	gcaggtgtga	gaataattac	ttccggggcag	acaaagaccc	tccatccatg	960
	gtttgtaccc	gacccatccat	tccaccaaga	aatgttatct	ctaataaaa	cgagacctca	1020
	gttacccatgg	actggagttg	gccccctggac	acaggaggcc	ggaagatgt	tacccatcaac	1080
50	atcatatgtat	aaaaatgtgg	gtgaaatata	aaacagtgt	agccatgc	cccaaatgtc	1140
	cgttcctcc	ctcgacagt	tggactcacc	aacaccacgg	tgacagtgc	agaccttctg	1200
	gcacatacta	actacaccc	tgagattgt	gccgttaat	gggtgtcaga	gctgagctcc	1260
	ccaccaagac	agtttgc	ggtcagcata	acaactaata	aggctgctcc	atcacctgtc	1320
	ctgacgatta	agaaagatcg	gacccatccaga	aatagcatct	ctttgtcctg	gcaagaaccc	1380
55	gaacatccat	atgggatcat	attggactac	gaggtcaaaat	actatgaaaa	gcaggaacaa	1440
	gaaacaagtt	ataccattct	gaggcagaaga	ggcacaat	ttaccatcg	tagcctcaag	1500
	cctgacacta	tatacgtatt	ccaaatccga	gccccgac	ccgctggata	ttggacgaaac	1560
	agccgcaagt	ttgagtttga	aactagtcc	gactctttct	ccatctctgg	tgaaaagttagc	1620
	caagtggtca	tgatcggccat	ttcagcggca	gtacgttca	ttctccatc	ttttgtcattc	1680
60	tatgtttga	ttgggaggtt	ctgtggctat	aagtcaaaaac	atggggcaga	tgaaaaaaga	1740
	cttcatttttgc	gcaatgggca	ttttaaaactt	ccaggtctca	ggacttatgt	tgacccacat	1800
	acatatgtat	accctaccca	agctgttcat	gagtttggca	aggaatttgg	tgccaccaac	1860

atatccattg ataaaagtgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggtcgctta 1920  
 aaacttcctt caaaaaaaga gatttcagtg gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980  
 gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040  
 aatatcattc gactggagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgcacagaaa 2100  
 5 tacatggaga atggttcctt ggatagttt ctaatgaaac acgatccccca gtttaactgtc 2160  
 attcagctag tggggatgtc tcgagggata gcatctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220  
 ggctatgttc accgagaccc cgctgctgg aacatcttgc tcaacagttt cttgggtgtt 2280  
 aagggttctg aattcggact ttgcgtgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttataca 2340  
 acaagaggag ggaagatccc aatcagggtgg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400  
 10 ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttat gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460  
 ggagagagac catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgaggc 2520  
 ttcgactgc cacccccattt ggactgccc gctgccttgc atcagctgt gctggactgc 2580  
 tggcagaaaag acaggaacaa cagacccaaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640  
 15 cttatccgga atcccgccag cctgaagatc atcaccatgt cagccgcaag gccatcaaac 2700  
 cttttctgg accaaagcaa tggatgttcc tctaccttcc gcacaacagg tgactggctt 2760  
 aatggtgtcc ggacagcaca ctgcacaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagtcttgc 2820  
 gacacaatag ccaagatcc cacagatgac atgaaaaaagg ttgggttcac cgtgggtggg 2880  
 ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940  
 gttccctgtt 2953  
 20  
 <210> 4  
 <211> 2784  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> ephrin A4  
 <310> XM002578  
 30 <400> 4  
 atggatggaaa aaaatacacc aatccgaacc taccatgtt gcaatgttat ggaacccagc 60  
 cagaataact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgttatatt 120  
 gagattaaat tcaccttgcgg ggactgcaat agtcttccgg gcgtcatggg gacttgcaag 180  
 35 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgtt catcagagag 240  
 aaccagtttgc taaaaatgtt caccattgtt gctgtatgaa gcttacccca agtggacattt 300  
 ggtgacagaa tcatgaagctt gaaacccggatc atccgggatc tagggccattt aagcaaaaaag 360  
 gggttttacc tggcttttca ggtgtgggg gcctgcatttgc ccttggatc agtccgtgtt 420  
 ttctataaaa agtgccttactt cacaatccgc aatctggccca agtttcttgc caccatcaca 480  
 40 gggctgtata cgtttccctt ggttggatgtt cgaggctctt gtgtcaacaa ctcagaagag 540  
 aaagatgttc caaaaatgtt ctgtggggca gatggtaat ggctggtacc cattggcaac 600  
 tgcctatgca acgctgggca tgaggagccg agcggagaat gccaagcttgc caaaatttgg 660  
 tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tttgttgcatttgc gcccacccca cagctactct 720  
 gtcctggaaag gagccacccctt gtgcacccgtt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgt 780  
 45 gtcgcctcta tggccctgcac ccgtccacca tctgtcccccc tgaacttgcatttgc 840  
 aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacagggtt cccggcaggac 900  
 atttcctata atgtggatgtt caagaaatgtt ggagctgggtt accccagccaa gtggccgaccc 960  
 tggtaatgtt gggtccacta caccggccacccat cagaatggct tgaagaccac caaatgttcc 1020  
 atactgtacc ttcttagtca taccatatttccat acctttgttgcatttgc tctgggtgtt 1080  
 50 tccaaatata acccttaaccc agaccaatcat gtttctgtca ctgtgaccac caaccaacgca 1140  
 gccccatcat ccattgtttt ggttccaggctt aaagaagtca caagataccatg tttggactg 1200  
 gcttggctgg aaccagatcg gcccattttttt gtaatccttgc aatatgttgc caagtatttt 1260  
 gagaaggatc agaatttttttttccat ctttttttttttccat ctttttttttttccat 1320  
 atcaaaggcc tgaacccttccat caccatgttgcatttgc gttttccacccat tggccaggatc 1380  
 55 ggctatggag acttcagtgtt gcccctgggg gtttacatggatccat acacagggttccat tttccggatccat 1440  
 attggagatgtt gggcttaacttccat caccatgttgcatttgc ttttttttttttccat ttttttttttttccat 1500  
 gttggtaatgtt tcattgttgcatttgc ttttttttttttccat ctttttttttttccat 1560  
 aaaaacaaagggatc cggatggatccat caccatgttgcatttgc gttttccacccat tggccaggatc 1620  
 ttacgttgcatttgc aatgttgcatttgc caccatgttgcatttgc ttttttttttttccat 1680  
 60 tgcattatgtt gtttttttttttccat ttttttttttttccat ctttttttttttccat 1740  
 ctttttttttttccat ctttttttttttccat 1800  
 acagacaaac agaggagaga ctttctgttgcatttgcatttgc ttttttttttttccat 1860

	ccgaacatca	ttcaacttgg	aggcggtgg	actaaatgt	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattaca	1980
	gtcattcagc	tgggggcat	gcttcgtgg	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgt	2040
	atgagctatg	tgcacatgt	tctggccgca	cggaacatcc	tggtaacag	caacttggc	2100
5	tgcaaaagtgt	ctgattttgg	catgtcccg	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccagg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgcctatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggg	agtgtatgtc	2280
	tacggggaga	ggccctattt	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgatcaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggt	tacccctcc	aatggactgc	cccatggc	tccaccagct	gtgttagac	2400
10	tgctggcaga	aggagggag	cgacaggcc	aaatttggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggg	cggagagctc	cagaccta	2520
	actgccttgc	tggatccaag	ctcccccgt	ttctctgt	tggtatcagt	gggcgatttg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgg	ccggtataa	gataactca	cagctgtgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggca	gaattggat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagattt	gaggactgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggtcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
30	atggtttttc	aaactcggt	cccttcatgg	attattttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
	tttgcacaca	caggggaggc	gcaggctgc	aaggaagta	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagt	gattccct	ccacccaatg	ggtgggaaga	aattagtgt	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaagtcat	ggagccaaac	240
	caaaaacaact	ggctgceggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gatttttgc	300
	gaattgaaat	tcaccctgg	ggatgttaac	agtcttcgt	gagtaactgg	aacttgc	360
35	gaaacattta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgca	tgccggaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaataga	caccattgt	gcagatgaaa	gttttaccca	aggtgaccc	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccc	gtccaaaag	540
	ggattctatc	ttgccttca	ggatgttaggg	gcttcatag	cttgggtt	tgtcaaagt	600
	tactacaaga	agtgcgttgc	cattatttag	aacttagct	tcttccaga	tacagtact	660
40	ggttcagaat	tttcctctt	agtcgagg	cgagggacat	gtgtcagc	tgcagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccca	gatgcactgc	agtgcagaag	gagaatgg	agtgc	780
	ggaaaatgt	tctgcaa	aggctacc	aaaaaggag	acacttgt	accctgt	840
	cgtgggttct	acaagtctt	ctctcaat	cttcagtgt	ctcggtgt	aactcac	900
	tttctgtata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgt	atgggtat	cagggtct	960
45	tctgacc	catacgttgc	atgcacaa	cctccatct	caccacagaa	cctcattt	1020
	aacatcaacc	aaaccacat	aagtggaa	tggatct	ctgcagacaa	tggggaa	1080
	aacgtgt	cctacacat	attgtgt	cggtcag	ggggcagg	caatgtt	1140
	ccctgtgg	gtaacatttgg	atacatgccc	cagcagact	gattagag	taactatgt	1200
	actgtcatgg	acctgc	ccacgctaa	tatacttt	aatgt	tgtaaatgt	1260
50	gtttctgact	taagccgatc	ccagggctc	tttgctgt	tcagatcac	cactgg	1320
	gcagctcc	cgcaagt	tggtat	aaggagag	tactgc	gagtgtc	1380
	ctttcctgg	aggaacc	gcatccaa	ggagtcat	cagaatat	aatcaagt	1440
	tacgagaa	atcaaagg	acggac	tcaacat	aaaccaat	tacttgc	1500
	tccattaata	atctgaa	aggacatgt	tatgtt	agatcgg	ttttactgt	1560
55	gctggttat	gaaattac	tcccagact	gatgtt	caactag	agctacagt	1620
	aaaatgtt	aagctac	tgtctcc	gaacagaatc	ctgttattat	cattgtgt	1680
	gttgcgt	ctgggaccat	cattttgg	ttcatgtt	ttggctt	cattgggaa	1740
	aggactgt	gttata	agtcgac	gaaggc	aagactt	cttctt	1800
	aaattcc	gcacaaa	ctacatt	cctgaaac	atgagg	aaatagact	1860
60	gtccatcaat	tcgcca	gctagat	tcctgtt	aaattt	tgtgattgt	1920
	gcaggagaat	tcgg	gtc	cg	ttccagg	aagagatgt	1980
	gcagta	aaaaacc	gaaagt	tacaca	aaacaaqqq	agactttt	2040



5	cacctacgag	gagccaggcc	gggccccccg	cagtttca	cttgcggatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctctgg	agactccggg	gaagtctgct	acgggaggct	2160
	gcgggtgcca	gggcagcggg	atgtgcccgt	ggccatcaag	gccctcaaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcggggact	tcctgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
10	caacatcatc	cgcctcgagg	gtgtcgta	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catcgagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgcccgc	atgcgcattc	tctcagacat	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggcccccgg	caacgtcctg	gttgacagca	acctggctcg	2520
	caagggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gaccggatg	ctgcctacac	2580
15	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggccccc	gaggccatcg	cctccgcac	2640
	cttctctcg	gccagcga	tgtggagctt	ccgcgtggtc	atgtggagg	tgtggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgacc	ccggatgtc	atcagctcg	tggaggagg	2760
	gtaccgcctg	cccgaccca	tggctgccc	ccacgcctcg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccggggcgc	agcggctcg	tttctccca	attgtca	tcctcgatgc	2880
20	gctcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgcaca	gtcagcagg	gcccacccccc	2940
	tgcttcgtc	cggagctct	ttgacctccg	agggggcagc	gttgggggt	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggctggact	ccatccgcat	ggggccgtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctggca	ttgtgctacg	catgaacgc	caggacgtgc	gcccctggg	3120
	catcaccctc	atgggccacc	agaagaagat	cctggcagc	attcagacca	tgccggccca	3180
	gctgaccagc	accaggggc	cccgccggca	cctctga			3217

25	<210> 7						
	<211> 1497						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<308> U83508						
	<300>						
	<302> angiopoietin 2						
	<310> U83508						
35	<400> 7						
	atgacagttt	tcctttcc	gtgtccattc	tgactcacat	agggtgcagc	60	
	aatcagcgcc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgtgcctaca	cttctattt	tccagaacac	atggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
40	cagataaca	aaacacgtct	gcagagat	gttccacacg	tggaaacgg	tttctttcc	240
	cagaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	aaaaattata	ctcagtggt	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	aatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gttggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	ttgtgagacc	caggtactaa	atcaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atgaaaggaa	aacacaagga	agagttggac	accttaaagg	aagagaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttggta	ctcgtcaaa	atataataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtct	tcagaaggcag	caactggcag	tgatggacac	agtccacaac	780
50	tttgcata	tttgcactaa	agaagggtt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agaggaagag	840
	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtat	caagctggtt	ttaataaaag	tggaatctac	900
	actattata	ttaataat	gccagaaccc	aaaaaggtt	tttgcataat	ggatgtcaat	960
	gggggaggtt	ggactgtat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tggaaaggat	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccgggt	aatattggct	gggaaatgag	1080
	tttattttt	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaatga	aaagaaaaac	1200
	tataggttgt	atttaaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacgggtctg	atttcagcac	taaagatgtc	gataatgaca	actgtatgt	caaatgtgcc	1320
	ctcatgtta	caggaggatg	gtgggttgat	gcttggcc	cctccaaatct	aaatggaaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	ggggccagtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga		1497

<210> 8  
 <211> 3417  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <300>  
 <310> XM001924

10 <300>  
 <302> Tie1

<400> 8  
 atggctggc ggggtcccccc tttcttgc tc cccatccctc tcttggcttc tcatgtggc 60  
 ggcgcggctgg acctgacgt gctggccaa ctgccccctca cggacccccc ggcgttcttc 120  
 15 ctgacttgcg tgtctgggg a ggcggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180  
 ctgtctggc agaaggacga ccgtatcg cgcaccccgcc cggggccacc cctgcgcctg 240  
 ggcgcgcaacg gttcgacca ggtcacgctt cgcggcttcc ccaaggccctc ggcacccctg 300  
 ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtctggg ggcggggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360  
 aacagccctg gagcccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaagggtgac 420  
 20 accgctgtac tttctgcacg tgcacacaag gagaagcaga cagacgtat ctggaaagagc 480  
 aacggatctt acttctacac cctggactgg catgaagccc aggtggcg gttcctgtc 540  
 cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcacccatca gtgcactt cctggaaagcc 600  
 agcccccctgg gcagcgcctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tggcgctgg 660  
 25 gggccaggct gtaccaagga gtcggccaggct tgcctacatg gaggtgtctc ccacgaccat 720  
 gacggcgaat gtgtatggcc cccctggctt actggccacc gctgtgaaca ggcctgcaga 780  
 gaggccggat ttggccagag ctgcaggag cagtggccag gcatatcagg ctgcggggc 840  
 ctacacccctt ggcctccca cccctatggc tgctcttgc gatctggctg gagaggaagc 900  
 cagtgccaaag aagcttgc cccctggcat tttggggctg attgcgact ccagtgcac 960  
 30 tgcagaatgt gtcggactt tgacccggc a gtcgggttgc tctgccttc tgggtggcat 1020  
 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc ccccaagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080  
 gagttcaact tagagacat gcccggatc aactgtgcag ctgcaggaa ccccttcccc 1140  
 gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctctgtc caccaggcc 1200  
 atttgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgagggtgc cccgcttggg tttgcggac 1260  
 35 agtgggttct gggagtggcc tgcgtccaca tctggggccc aagacaggcc ggcgttcaag 1320  
 gtaatgtga aagtgc cccctg gtcgcaccc ggcgttgc ggcgttgc acaggcagac 1380  
 cgcaggctt tggctcccc gtcgttctcg ttctctggg atggaccat ctccactgtc 1440  
 cgcctgcact accggccca ggcacgtacc atggatgtt cgaccattt ggtggacccc 1500  
 agtgagaacg tgacgttaat gaaacgtgagg cccaaagacag gatacgtgt tgcgtgcag 1560  
 40 ctgagccggc caggggaaagg aggagagggg gctggggggc ctccacccct catgaccaca 1620  
 gactgtcctg agcctttgtt gcagcggcgg tttggagggt ggcacatgtgaa aggcaactgac 1680  
 cggctgcgag tggactggc cttggccctt gtcggggggc cactggggg cgcacgtttc 1740  
 ctgctgcgcc tggggacgg gacacggggg caggagccgc gggagaacgt ctcatcccc 1800  
 caggcccgca ctggccctt gacgggactc acgcctggc cccactacca gtcggatgtg 1860  
 cagctctacc actgcacccct cttggggcccg gcctggccccc ctgcacacgt gttctgccc 1920  
 45 cccaggccgc ctccaggcccc cgcacaccc caccggccagg cccttcaga ctccgagatc 1980  
 cagctgacat ggaaggccccc ggaggctctg cttggggccaa tatccaagta cttgtggag 2040  
 gtgcaggctgg ctgggggtgc aggacacca ctgtggatag acgtggacag gcttgaggag 2100  
 acaaggacca tcacccgtgg ctcacaccc gacacgcgtt acctttccg catggggccc 2160  
 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaaag gtcacccctt gggcaacggg 2220  
 50 ctgcaggctg agggcccaactt ccaagagac cgggcacgtg aagaggccctt ggtacgcac 2280  
 ctgtatccgg cgggtgggg ctccgtgtct gccacccgtt tcacccatctt ggctggccctt 2340  
 ttaaccctgg tttgtcatccg cagaagctgc ctgcacccgg gacgcaccc cacctaccag 2400  
 tcaggctcggt gcgaggagac catccctgcac ttccgttgc ggcacccctt gtttacccgg 2460  
 cggccaaac tgcaggccgg gcccctggc tacccagggtc tagagtggga ggcacatcc 2520  
 55 tttgaggacc tcacccgtgg gggggactt ggcacccgg tccggggccat gatcaagaag 2580  
 gacgggctga agatgaacgc agccatcaa atgtgaaag agtgcacccctt tgaaaatgac 2640  
 catcgact tttgtggggaga actggaaatg ctgtgcataa tggggcatca ccccaacatc 2700  
 atcaacccctt tggggccctg taagaacccg ggttactt atatgcat tgaatatgccc 2760  
 ccctacggga acctgctaga ttttctgggg aaaagccggg tccttagagac tgacccagct 2820  
 60 tttgtcgag agcatgggac agcccttacc cttagctccc ggcacccgt ggcgtttcc 2880  
 agtgatgcgg ccaatggcat gcaatgcgtt agtgagaagc agttcatcca caggacccctg 2940  
 gtcggccggaa atgtgctggt cggagagaac ctggccctca agattgcaga ctccggccctt 3000

5           tctcggggag aggaggtta tgtgaagaag acgatgggc gtctccctgt gcgcgtggatg 3060  
      gcattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtatgtctg gtcccttgg 3120  
      gtccttctt gggagatagt gagccttgg 3180  
      gagctatg aaaagctgcc ccaggctac cgcattgg 3240  
      5           gaagtgtacg agctgtatg 3300  
      gcccaggatg cgctacatg 3360  
      tcgctgtttg agaacttcac ttacgcggc 3417

10           <210> 9  
          <211> 3375  
          <212> DNA  
          <213> Homo sapiens

15           <300>  
          <302> TEK  
          <310> L06139

20           <400> 9  
      20           atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaaactgtg 60  
      gaaggtgcca tggacttgat ctttatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120  
      tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc cccatgagc ccatcaccat agaagg 180  
      tttgaaggct taatgaacca gcaccaggat cgcgtgg 240  
      gaatgggcta aaaaagtgtt ttgaaagaga gaaaaggctta gtaagatcaa tggaccaga 300  
      25           ttctgtgaag ggcgagttcg aggaggagg 360  
      caagcttctt ctttaccgc tacttaact atgactgtgg acaagg 420  
      atatcttca aaaaaggatt gattaaagaa gaagatgc 480  
      ttcatccatt ctttgcggc gcatagatg 540  
      gctcggccccc aggtgctgg agttactcg 600  
      30           tcggccttca ccaggctgtat agtccggaga tggaaagccc agaagtgggg 660  
      aaccatcttctt gtaactgtttt 720  
      atttgccttc ctgggtttat gggaaaggacg tggaaagg 780  
      ggcagaactt gtaaaagaaag gtgcgtgg 840  
      ctccctgacc cttatgggtt 900  
      35           gcattgtgtt ctttttttgc 960  
      gagatgtgtt atcgcttca aggatgtctc tgctctccag gatggcagg 1020  
      gagagagaaag gcatacccg 1080  
      gtaaacatgt gtaaaattttt 1140  
      gaagaatgtt ccctgggtt 1200  
      40           acggatcatt ttcgtatgc 1260  
      gtttgggtctt gcaatgtt 1320  
      gttaaaagtttcccttcaatgtt 1380  
      gctgtcatca acatcgttc 1440  
      cttctataca aaccgtt 1500  
      45           attgttacac tcaactat 1560  
      cgtcgtggag agggtgggg 1620  
      atcgactcccttcaatgtt 1680  
      ttgacctgtt 1740  
      aggctgtt 1800  
      50           aaaaaaatgtt 1860  
      ctacttaaca acttacatcc 1920  
      gcccaagg 1980  
      caaccagaaa 2040  
      atattggatg 2100  
      gaagaccagg 2160  
      55           ggcctagagc 2220  
      agcaacccag 2280  
      ctccggagg 2340  
      actgtgtt 2400  
      atggcccaag 2460  
      60           ctggccctt 2520  
      tggaaatgaca 2580  
      gcgcgtt 2580

5 gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaaacttgg 2640  
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700  
 gcattcagt acgcggccca tggaaacctt ctggacttcc ttgcgaagag ccgtgtgctg 2760  
 gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820  
 10 ctcccttcaact tcgctgcga cgtggcccg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880  
 atccacaggg atctggctgc cagaaacattt tagttgggaaaactatgt ggcaaaaata 2940  
 gcagattttgc gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaggctc 3000  
 ccagtgcgtt ggtatggccat cgagtcaactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgtat 3060  
 gtatggtcct atggtgtgtt actatgggag attgttagt taggaggcac accctactgc 3120  
 15 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180  
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgtacta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240  
 gagaggccat catttgcaca gatattgggtg tccttaaaca gaatgttaga ggagcggaaag 3300  
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag ttatctatg caggaattga ctgttctgct 3360  
 gaagaaggcg cctag 3375

20 <210> 10  
 <211> 2409  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25 <300>  
 <302> beta5 integrin  
 <310> X53002

30 <400> 10  
 ncbnsvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60  
 ctccctgcccc ggctcgccagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgcac ctcatgtgaa 120  
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtctcca aagaggactt cggaaagccca 180  
 cggtccatca cctctcggt tgatctgagg gcaaaccctt taaaaatgg ctgtggagg 240  
 gagatagaga gcccagccag cagettccat tgcctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300  
 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360  
 35 ctccggcccg gtgacaagac cacctccag ctacagggtc gccaggtgg ggactatcct 420  
 gtggacctgt actacctgtt ggacccctcc ctgtccatca aggtactt ggacaatata 480  
 cggagcctgg gcacccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccgggtt 540  
 ggatgggtt cttttgttga taaggacatc ttcctttt ctcacacggc accgaggat 600  
 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaatgg tttccaaatt gcgtccccctc ctttgggttc 660  
 40 cggccatctgc tgcctctcac agacagatgt gacagttca atgaggaagt tcggaaacag 720  
 aggggtgtccc ggaaccgaga tggccctgag gggggctttt atgcagttt ccaggcagcc 780  
 gtctgcagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgctgtt gttcacaaca 840  
 gatgtatgtc cccacatcgc attggatggaa aaattgggag gcctgggtca gccacacat 900  
 gcccagtgcc acctgaacca ggcacacgag tacacagcat ccaacccat ggactatcca 960  
 45 tcccttgccct tgcttggaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagt 1020  
 aaaaaaaaaacc attatatgtt gtacaagaat ttacagccc tgataacctgg aacaacgggt 1080  
 gagattttag atggagactc caaaaaaaaattt attcaactgtt ttatataatgc atacaatagt 1140  
 atccggctca aagtggatgtt gtcgtctgg gatcgccttgg aggatctttaa tctttttttt 1200  
 actgtctaccc gccaagatgg ggttccat tctggtcaga ggaagtgtga gggctgtaaag 1260  
 50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320  
 acggagcatg tggggccctt gcgccgggtt ggattccggg acagcctggg ggtgggggtc 1380  
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtt gggctggaaac ccaacacgcg caggtgcac 1440  
 gggagcggga cctatgtctg cggccgtgtt gagtgcagcc cccggttaccc gggcaccagg 1500  
 tgcgagtgcc aggtatggga gaaccagagc gtgttaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560  
 55 ggcacccac tgcgcaggcc gctggggggac tgcagctgca accagtgttc ctgcttcgag 1620  
 agcgagtttgc gcaagatcta tggggcttcc tggatgtggc acaacttctc ctgtggccagg 1680  
 aacaaggggag tcctctgtctc aggccatggc gagtgtcaactt gggggaaatg caagtgcct 1740  
 gcagggttaca tggggggacaa ctgtactgtc tcgacagaca tcagacatg cccggggcaga 1800  
 gatggccaga tctgcagcga gctggggcac tggatgtgtt ggcagtgcca atgcacggag 1860  
 60 cggggggccct ttggggagat gtgtgagaag tggccaccc tgcggatgc atgcagcacc 1920  
 aagagagatt ggcgtcgatgt cctgtgtctc cactctggga aacctgacaa ccacacactgc 1980  
 cacagcctat gcaggatgtt ggttgcata tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

<210> 12

<211> 3147  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5    <300>  
    <302> alpha v intergrin  
    <310> NM0022210

10    <400> 12  
atggctttc cgccgcggcg acggctgcgc ctcggcccc gggcctccc gcttcttc 60  
tcggactcc tgctacctct gtgcgcgc ttcaacctag acgtggacag tcctgcgcag 120  
tactctggcc cggagggaaag ttacttcggc ttgcgcgtgg atttcttcgt gcccagcg 180  
tcttccggaa tggtttctct cgtggggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240  
gtgaaaggag ggcaggctt caaatggac tggtttctt cccgcgggtt ccagccaatt 300  
15    gaattgtatgtt caacaggcaa tagagattt gccaaggatg atccatttga atttaagtcc 360  
catcagtgtt ttggagcatc tggatgtcg aaacaggata aaatttggc ctgtgcggca 420  
ttgttaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaaat atgctttttt 480  
caagatggaa caaagactgt tgatgtatgtt ccatgttagat cacaagatat tgatgtgtat 540  
ggacaggatg tttgtcaagg aggattcagc attgattttta ctaaagctga cagagtactt 600  
20    ctgggtggc ctggtagttt ttattggcaaa ggtcagcttta ttgcgtatca atggtggagaa 660  
atcgatatactt aatacgcacc caatgttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720  
cggaactgcac aagcttattttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgcggagat 780  
ttcaatgggtg atggcataga tgactttgtt tcaaggatgtt caagagcgc aaggactttt 840  
ggaatggttt atatttata tgggaaagaac atgttcttc tatataattt tactggcgag 900  
25    cagatggctg catatttcggtt attttctgtt gtcggacttgc acatattatgg agatgattat 960  
gcagatgtgtt ttattggcgc accttcgttgc atggatgttgc gctctgtatgg caaactccaa 1020  
gagggtggggc aggtctcaatgtt gtcggatgttgc agatgttgc gagacttcca gacgacaaag 1080  
ctgaatggat ttgagggtttt tgacggatgttgc tagcttcattt gggagatctg 1140  
gaccaggatg gtttcaatgtt tatttgcattt gtcgttccat atgggggtgtt agataaaaaaa 1200  
30    ggaattgtttt atatcttcaa tggaagatca acaggcttgc acgcagtcaccc atctcaaatc 1260  
cttgaaggggc agtgggtgtc tcgaagcatg ccaccaacttgc ttggcttattt aatgaaagga 1320  
gccacagata tagacaaaaaa tggatatcca gacttaatttgc taggagctttt tggtagat 1380  
cgagctatct tatacagggc cagaccatgtt atcactgttgc atgctgttgc tgaagtgtac 1440  
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcaactgc ctggaaacgc tctcaaaatgtt 1500  
35    tcctgtttta atgttaggtt ctgcgttcaag gcagatggca aaggacttgc tcccgaggaaa 1560  
cttaatttcc aggtggatgttgc tctttggat aaactcaacg aaaaggggagc aatttcgcac 1620  
gcactgtttc tctacaggac gtcggcaatgttgc cactccaaga acatgactat ttcaagggggg 1680  
ggactgtatgc agtgtggatgttgc atgatgttgc tatctgcggg atgaatcttgc atttagagac 1740  
aaactcaactc caattactat ttatgttgc ttcgttgcgttgc attatagaac agtgcgttgc 1800  
40    acaacaggct tcgaacccat tcttaaccatgttgc ttcacgccttgc ctaacatttgc tcgcaggct 1860  
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgttgc ccaagcttgc agtttcttgc 1920  
gatagtgtatc aaaagaagat ctatatttggg gatgacaacc ctctgacattt gattgttgc 1980  
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacggaa gtcggacttgc tcgtttccat tccactgcac 2040  
gctgttttca tcgggggttgc ccggaaacatgttgc caagacttgc ctgtgcattt 2100  
45    aagacagaaaa accaaactcg ccagggtgttgc tgcgttgc gaaaccaatgttgc gaaaggcttgc 2160  
actcaactct tagtgggttgc tgcgttgcgttgc gtcggacccatgttgc agtgcgttgc 2220  
gtgaaatttttgc acttacaaat cccaaactcg aatcttgcgttgc acaaaatgttgc cccaggatgttgc 2280  
tctcacaatgttgc ttgatcttgc tggttttagtgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 2340  
gatcatatct ttcttccatgttgc tccaaacttgc gtcggacttgc gtcggacttgc 2400  
50    gatgttgggc cagttgttgc tcgttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 2460  
agcaaggccaa tgctccatct tcgttgcgttgc tccaaatataataataataacac tctgttgc 2520  
atccttcattt atgatatttgc tggaccaatgttgc aacttcgttgc cagatgttgc gatcaaccct 2580  
ttgagaatttgc agatcttgc tttgttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 2640  
ggtgagcgccc accatctcatgttgc cactaaggccatgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 2700  
55    actttgggtt gtggagttgc tcgttgcgttgc aagatttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 2760  
agaggaaaga gtgcaatctt tcgttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 2820  
aaagaaaaatc agaatcttgc tttgttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 2880  
tttccttata aagatcttgc tttgttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 2940  
gtcacctggg gtcacccatgttgc ttcgttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 3000  
60    gttctagcag gttcttgcgttgc ttcgttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 3060  
tttaaacgggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggccatgttgc ttcgttgcgttgc 3120  
aatggtaag gaaactcaga aacttgcgttgc ttcgttgcgttgc gtcggacttgc ttcgttgcgttgc 3147

5 <210> 13  
 <211> 402  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 10 <300>  
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)  
 <310> AF000177  
 15 <400> 13  
 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttggtt 60  
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc ttttaagaa gcattgtatca atttgcaaac 120  
 ttatgtctac atcagactgt ggagcgtatt catgtggca aaaaatacgg tgatattcct 180  
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttgaa 240  
 aaggagagtg acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaagg 300  
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360  
 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagttact aa 402  
 20  
 25 <210> 14  
 <211> 1923  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 30 <300>  
 <302> c-myb  
 <310> NM005375  
 35 <400> 14  
 atggcccgaa gaccccccga cagcatatat agcagtgacg aggatgtatga ggacttttag 60  
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgtt cccaaatctg gaaaggctca cttggggaaa 120  
 acaagggtgga cccgggaaga ggtaaaaaa ctgaagaagc ttggggaaaca gaatggaaaca 180  
 gatgactggaa aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgc tgcccgacac 240  
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccac agaagaagat 300  
 caagagagtga tagagcttgt acagaaaatac ggtccgaaac gttgtctgt tattgccaag 360  
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420  
 gaagttaaaga aaacctctcg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480  
 40 agactgggaa acagatgggc agaaaatcgca aagctactgc ctggacgaaac tgataatgt 540  
 atcaagaacc actggaattt tacaatgcgt cggaaggctc aacaggaagg ttatctcgag 600  
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcattt 660  
 atgggttttg ctcaggtctcc gcctacatgt caactccctg ccactggcca gcccactgtt 720  
 aacaacgact attcatttta ccacatttct gaagcacaat atgtctcccg tcatgttcca 780  
 45 taccctgttag cgttacatgt aaatataatgc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840  
 cagagacact ataatgtatga agaccccttag aaggaaaagc gaataaaggat attagaattt 900  
 ctcctaatgtt caaccggagaa tgtagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960  
 acatgcgtt accccgggtt gcacagcacc accattggc accacacccag acctcatgga 1020  
 50 gacagtgcac ctgtttctcg ttggggagaa caccactcca ctccatctc gcccggat 1080  
 cctggctccc tacctgaaga aagccctcg ccagcaaggt gcatgtatgtt ccaccaggc 1140  
 accattctgg ataatgttaa gaaccttta gaatttgcag aaacactcca atttataat 1200  
 tctttcttaa acacttccatg taaccatgaa aactcagact tgaaaatgccc ttctttaact 1260  
 tccacccccc tcattggtca caaattgtact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320  
 55 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgtttt agaaccctcg ctatcaaag gtcaatctt 1380  
 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaaattaa 1440  
 tacggtcccc tgaagatgtt acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500  
 gtgtatcaaac aggaatctga tgaatctggc ttgttgcgt agttcaaga aaatggacca 1560  
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaattc agggaaactc 1620  
 ttctgtctcacc accactggga agggagacat ctgataaccc aactgttccac gcagaccc 1680  
 60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgtt taatggcacc gtacctaaaa acaggtccct 1740  
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gatgtttttt acggccctt ggcgagcccc 1800  
 ttqcaqccctt gtagcgtac ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagccggac gctggtcatg 1920  
tga 1923

5 <210> 15  
<211> 544  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> c-myc  
<310> J00120

15 <400> 15  
gacccccc gag ctgtgtctc cgccggcc accggccggc cccggccgtc cctggctccc 60  
ctctgcctc gagaaggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120  
ggatcgcgct gagtataaaa gccggtttc gggggctttat ctaactcgct gtatgtatcc 180  
cagcgagagg cagagggagc gaggccggcgg ccggcttaggg tggaaagagcc gggcgagcag 240  
agctgcgtcg cggcgctctt gggaaaggag atccggagcg aatagggggc ttgcctctg 300  
20 gcccagccct cccgctgatc ccccagccag cgggtccgcaa cccttgccgc atccacgaaa 360  
cttgcctcat agcagcgggc gggcaactttg cactggaaact tacaacaccc gagcaaggac 420  
gcgactctcc cgacgcgggg aggctattct gcccatttgg ggacacttcc ccggcgctgc 480  
cagggccgc ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540  
gtag 544

25 <210> 16  
<211> 618  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A1  
<310> NM004428

35 <400> 16  
atggagttcc tctggccccc tctttgggt ctgtgtcgca gtctggccgc tgctgatcgc 60  
cacaccgtct tctggAACAG ttcaatccc aagttccggaa atgaggacta caccatacat 120  
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgcgtcgact atgaagatca ctctgtggca 180  
40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240  
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaacc ggcccagtgc caagcatggc 300  
ccggagaagc tgcgtcgaaa gttccagcgc ttcacacctt tcacccctggg caaggagttc 360  
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agacccgtgc 420  
ttgaggttga aggtgactgt cagtgccaaa atcactcaca gtccctcaggc ccatgtcaat 480  
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagagggtgc gggttctaca tagcatacggt 540  
cacagtctg ccccacccctt ctcccactt gcctggactg tgctgtcctt tccacttctg 600  
ctgctgcaaa ccccgta 618

50 <210> 17  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <400> 17  
atggcgcccg cgccggcccc gctgtccccg ctgtgtctcc tgctgttacc gctggccggc 60  
ccgccttcg cgccgcgcga ggacccggcc cggccaaact cggaccgcta cggccgtctac 120  
tggaaaccgca gcaaccccgag ttccacgca ggccgggggg acgacggccg gggctacacg 180  
gtggaggtga gcatcaatgaa ctacccgtac atctactgcc cgcactatgg ggcggccgtg 240  
60 ccgcggcccg agcgcgttggaa gcactacgtg ctgtacatgg tcaacccggca gggccacggcc 300  
tccgtcgacc accggccagcg cggcttcaag cgctggggagt gcaacccggcc cggccggccc 360  
ggggggccgc tcaagtttc ggagaagttc cagctttca cggcccttc cctggggcttc 420

gagttccggc ccggccacga gtattactac atctctgcca cgcctccaa tgctgtggac 480  
cggccctgcc tgctgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540  
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgttagcagcc cgggcggctg cgcctcttc 600  
ctcagcacca tccccgtct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

5

<210> 18  
<211> 717  
<212> DNA  
10 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A3  
<310> XM001787

15 <400> 18  
atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcggtc ccgtgccgct gctgccgctg 60  
ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtactg gaacagctcc 120  
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggta acgttaacga ctatctggat 180  
20 attactgccc cgcaactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc gggggcccgga 240  
ggccggggcag agcagttacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300  
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgcc aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360  
aagttctcggtt agaagttcca ggcgtacacgc gccttctctc tgggtacgaa gttccacgccc 420  
ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcaactggaa gtgtctgagg 480  
25 atgaagggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540  
ctccccccatgt tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600  
gagaacccttc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccaagccc caaaacgggaa 660  
cacctgcccc tggccgtggg catgccttc ttccatcgta cgttcttggc ctccctag 717

30 <210> 19  
<211> 606  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35 <300>  
<302> ephrin-A3  
<310> XM001784

40 <400> 19  
atgcggctgc tgccccctgct gcgactgtc ctctggcccg cgttccctgg ctccccctctg 60  
cgccggggct ccagcctccg ccacgtatgc tactggaact ccagtaaccc cagggtgtctt 120  
cgaggagacg ccgtgggtgg aactggccctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180  
tacgaaggcc cagggcccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgatcat ggtggactgg 240  
45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagaggc ccccgccct acaagcgctg ggtgtgtctcc 300  
ctgcccccttg gccatgttca atttcacagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360  
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cgggtccccac tccagagagt 420  
tctggccatgt gcttgaggct ccagggtct gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480  
50 gcccatccctg ttggggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540  
cccagcccccc tctgtctctt gcttactg ctgcttctgaa ttcttcgtct tctgcgaatt 600  
ctgtga 606

55 <210> 20  
<211> 687  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

60 <300>  
<302> ephrin-A5  
<310> NM001962

<400> 20  
 atgttgcacg tggagatgtt gacgctggtg tttctggtgc tctggatgtg tggatgtc 60  
 caggaccgg cgtccaaaggc cgctccgcac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120  
 cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgtt tcaatgacta cctggatgtt 180  
 5 ttcgtccctc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgcctctac 240  
 atggtaact ttgatggcta cagtgccctgc gaccacactt ccaaaagggtt caagagatgg 300  
 gaatgtaaacc ggcctcaactc tccaaatggg cgcgtgaagt tctctgaaaa attccagctc 360  
 ttcaatccctt ttctcttagg atttgaattt cggccaggg gagaatattt ctatcttc 420  
 ttcgtcaatcc cagataatgg aagaagggtcc tgcgtttaaaggc tcaaaatgtt tgcgttggacca 480  
 10 acaaaatagct gtatgaaaac tataatgtt catgtcgatg ttttcgatgt taacgacaaa 540  
 gtagaaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600  
 ggcgagaacg cggcacaac accaaggata cccagccgc ttttggcaat cctactgttc 660  
 ctcctggcgatcccttttgcattatag 687  
 15 <210> 21  
 <211> 2955  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 20 <400> 21  
 atggccctgg attatctact actgtccctc ctggcatccg cagttggatgtc gatggaaagaa 60  
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctggct ggacggccaa tcctcggtcc 120  
 ggggtggaaag aagtcaatgg ctacatgtt aacctgaaca ccatccgcac ctaccagggtt 180  
 25 tgcaatgtct tcgagccaa ccagaacaat tggctgtca ccacccatcat caaccggccg 240  
 gggggccatc gcatctacac agagatgcgc ttcaactgtga gagactgcag cagccctcc 300  
 aatgtcccaag gatccgtcaa ggagacccctc aacttgcattt actatgagac tgactctgtc 360  
 attgcccacca agaagtcagc cttctgttctt gaggccccc acctcaaaatg agacaccatt 420  
 gctgcagatg agagcttcc ccagggtggac tttggggaa ggctgtatgaa ggtaaacaca 480  
 30 gaagtcagga gctttggcc tcttactcggtt aatggttttt acctcgctt tcaggatttt 540  
 ggagcctgtt tgcgttcttctt ttcgtgtccgt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcattgtt 600  
 caaaattttgc cagtgtttcc agagactatg acagggggcag agagcacatc tctgggtattt 660  
 gctcggggca catgtccccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatca actctactgc 720  
 35 aacggggatg gggaaatggat ggtgcctt gggcgatgtca cctgcagatcc tggtctatg 780  
 cctgagaaca gctgtggatg caaggcttgc ctcgtggagg cttcgaggagg cattaaaggc cagccaggaa 840  
 gctgaaggct gctcccaactg cccctccaaac agccgctccc ctgcagaggc gtctccatc 900  
 tgcacctgtc ggaccgggta ttaccggagcg gactttgacc ctccagaatg ggcgtacact 960  
 agcgtcccat caggtccccg caatgttacc tccatgtca atgagacgtc catcattctg 1020  
 gagtggcacc ctccaaaggga gacagggtggg cgggatgtatg tgacttacaa catcatctgc 1080  
 40 aaaaagtgc gggcagaccc cgggagctgc tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttg 1140  
 cccaggcagc tggcctgtac ggagtggccgc gtctccatca gcagctgtt ggcacacacc 1200  
 ccctacaccc ttgacatcca gcccataat ggagtcttca gcaagagatcc ctccccccca 1260  
 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagccggcc ctcacccatgt tcccatcatg 1320  
 caccatgtca gtgcactat gaggagcatc accttgcattt ggccacacggc ggagcagccc 1380  
 45 aatggcatca tcctggacta tgatgtccgg tactatgaga aggaacacaa tgatgttcaac 1440  
 tccttccatgg ccaggatgtca gaccaacaca gcaaggattt atgggctgtcg gcctggcatg 1500  
 gtatgttgg tacagggtcg tggccgtact gttgtgttgc acggcaatgt cagtgccaa 1560  
 atgtgttcc agactctgtac tgacgtatg tacaatgtca agctgaggaa gcaatgttcc 1620  
 ctgattgtcg gctcgccacg gggcggtt gttgttgc tgccttgggtt ggccatctt 1680  
 50 atcgctgtt gcaaggaaacg ggcttatagc aaagaggctg tgcacatgtca taagctccag 1740  
 cattacagca caggcccgagg ctcccccaggg atgaagatct acattgaccc cttcaactt 1800  
 gaggatccca acgaagctgt cgggagttt gccaaggaga ttgtatgtatc ttttggaaa 1860  
 55 ccaaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagaccgtt aaggcaggta ctcggagaag 1920  
 cagcgtccggg actttctgtgg tgaggcgagc atcatggcc agttcgacca 2040  
 attcgtccgtt agggtgtggt caccatgtt cggcctgtca tgcacatgtca  
 gagaatgttgc cattggatcc ttctctcagg cccatgttca ggcgttccac 2100  
 ctgtgggttgc tgccatgggg catgtgttgc ggcgttcaatg acctggctgt 2160  
 60 tgcgtatggg acctgggtgc taggaacatt ctggtcaaca gtaacatgtt 2220  
 tccgacttttgc cctctcccg ctacatgttgc gatgtacatgtt ctcacccatc 2280  
 tccttggggat ggaagatccc tgcgttggatgg acagctccatc agggccatcg 2340  
 ttcacttcgtt ccaggcgtatcc ttggatgttgc gggatgttca tgcgttggatgtt 2400  
 catgttccatc 2460

5	ggagagagac	cctattggga	tatgtccaac	caagatgtca	tcaatgccat	cgagcaggac	2520
	tacccgctgc	ccccacccat	ggactgtcca	gctgctctac	accagctcat	gctggactgt	2580
	tggcagaagg	accggAACAG	ccggccccgg	tttgcggaga	ttgtcaacac	cctagataag	2640
	atgatccgga	accggcaag	tctcaagact	gtggcaacca	tcaccggcgt	gccttcccag	2700
10	ccctgctcg	accgctccat	cccagacttc	acggccttta	ccaccgtgga	tgactggctc	2760
	agcgccatca	aatggtcca	gtacaggAAC	agcttccctca	ctgctggctt	caccccccctc	2820
	cagctggta	cccagatgac	atcagaagac	ctcctgagaa	taggcatcac	cttggcaggc	2880
	catcagaaga	agatcctgaa	cagcattcat	tctatgaggg	tccagataag	tcaagtccacca	2940
	acggcaatgg	catga					2955
15	<210> 22						
	<211> 3168						
	<212> DNA						
	15 <213> Homo sapiens						
20	<400> 22						
	atggctctgc	ggaggctggg	ggccgcgctg	ctgctgctgc	cgctgctcgc	cgccgtggaa	60
	gaaacgctaa	tggactccac	tacagcact	gtgagctgg	gctggatgg	gcatcctcca	120
25	tcagggtgg	aagaggtgag	tggctacgat	gagaacatga	acacgatccg	cacgtaccag	180
	gtgtcaacg	tgtttgagtc	aagccagaac	aactggctac	ggaccaagtt	tatccggcgc	240
	cgtggcgccc	accgcattca	cgtggagatg	aagtttccgg	tgcgtactg	cagcagcatc	300
	cccagcgtgc	ctggctctg	caaggagacc	ttcaacctct	attactatga	ggctgacttt	360
30	gactcggcca	ccaagacctt	ccccaaactgg	atggagaatc	catgggtgaa	gttggatacc	420
	attgcagccg	acgagagett	ctcccaagggt	gacctgggtg	gccgcgtcat	gaaaatcaac	480
	accgagggtgc	ggagcttcgg	acctgtgtcc	ccgcagcggct	tctacctggc	cttccaggac	540
	tatggcggct	gcatgtccct	catgcggctg	cgtgtcttct	accgcagtg	cccccgcatc	600
	atccagaatg	gcccattctt	ccagggaaacc	ctgtcggggg	ctgagagcac	atcgctggtg	660
35	gctggccggg	gcagctgcatt	cgccaaatgcg	gaagagggtg	atgtacccat	caagctctac	720
	tgtaacgggg	acggcgatg	gctggtggcc	atcgggcgct	gcatgtcaaa	agcaggcttc	780
	gaggccgtt	agaatggcac	ctgtggccg	ggttgtccat	ctgggacttt	caaggccaac	840
	caaggggatg	aggcctgtac	ccactgtccc	atcaacacggc	ggaccacttc	tgaagggggcc	900
	accaactgtg	tctggcccaa	tggctactac	agacagaccc	tggacccccc	ggacatgccc	960
40	tgacacaacca	tccctccgc	gccccaggct	gtgatttcca	gtgtcaatga	gaccccccctc	1020
	atgctggagt	ggacccctcc	ccgcgactcc	ggaggccgag	aggacctcg	ctacaacatc	1080
	atctgcaaga	gctgtggctc	ggggccgggt	gctgcaccc	gctgcgggaa	caatgtacag	1140
	taaggcaccac	gccagctagg	cctgaccgag	ccacgcatt	acatcaatgt	cctgctggcc	1200
	cacacccagt	acaccttgc	gatccaggct	gtgaacggcg	ttactgtacca	gagccccctc	1260
45	tcgcctcagt	tgcctctgt	gaacatcacc	accaacccgg	cagctccat	ggcagtgctc	1320
	atcatgcattc	agggtggccg	caccgtggac	agcattaccc	tgtcggtc	ccagccagac	1380
	cagcccaatg	gcgtgatcc	ggactatgag	ctgcgtact	atgagaagg	gctcagtgag	1440
	tacaacgcca	cagccataaa	aagccccacc	aacacgtca	ccgtgcaggg	cctcaaagcc	1500
	ggcgcattct	atgtcttcca	ggtgccggca	cgccaccgtgg	caggctacgg	gagctacacg	1560
50	ggcaagatgt	acttccagac	catgacagaa	gccgagtacc	agacaagcat	ccaggagaag	1620
	ttgccactca	tcatcggtc	ctcgcccgct	ggcctggct	tcctcattgc	tgtgggtgtc	1680
	atcgccatcg	tgtgtacacg	acgggggtt	gagcgtgt	actcggagta	caaggacaag	1740
	ctgcaacact	acaccatgg	ccacatgacc	ccaggcatga	agatctacat	cgatcccttc	1800
	acctacgagg	accccaacga	ggcaatgcgg	gatttgcct	agggaaattga	catctctgt	1860
55	gtcaaaaattg	agcaggtgat	cgaggcagg	gagtttggcg	aggtctgcag	tggccacctg	1920
	aagctgcccag	gcaagagaga	gatctttgt	gcccattcaaa	cgctcaatgc	gggctacacg	1980
	gagaaggcgc	ggccggactt	cctgagcgaa	gcccattcat	tggccatgg	cgaccatccc	2040
	aacgtcatcc	acctgggggg	tgtgtgtacc	aaagacacac	ctgtgtat	catcaccgag	2100
	ttcatggaga	atggctccct	ggactccctt	ctccggcaaa	acgatggc	gttcacatgc	2160
60	atccagctgg	tgggcattgt	tcggggcatc	gcagctggca	tgaagtaccc	ggcagacatg	2220
	aactatgttc	accgtgaccc	ggctccccgc	aacatccctc	tcaacacgg	cctggctctc	2280
	aaggtgtcg	actttggct	ctcacgttt	ctagaggacg	ataccatcaga	ccccacccat	2340
	accagtgc	tggcgaaaa	gatccccatc	cgctggacag	ccccggaaagc	catccagttac	2400
	cggaaagtca	cctcggccag	tgtatgtgt	agctacggca	ttgtcatgt	ggaggtgtat	2460
	tccatgggg	agcggccctt	ctgggacatg	accaacccgg	atgtaatcaa	tgccatttgag	2520
	caggactatc	ggctgcccacc	gcccattggac	tggccggagcg	ccctgcacca	actcatgctg	2580
	gactgttggc	agaaggaccc	caaccacccgg	cccaaggatcg	gccaatttg	caacacgcata	2640
	gacaagatgt	tccgcaatcc	caacagcctc	aaagccatgg	cgcccccttc	ctctggcattc	2700

aacctgccgc tgctggaccc cacgatcccc gactacacca gctttaacac ggtggacgag 2760  
 tggctggagg ccatcaagat ggggcagtac aaggagagct tcgccaatgc cggcttcacc 2820  
 tccttgacg tcgtgtctca gatgatgatg gaggacattc tccgggttgg ggtcaacttg 2880  
 gctggccacc agaaaaaaat cctgaacagt atccagggtga tgccggcgca gatgaaccag 2940  
 5 attcagtctg tggagggcca gccactcgcc aggaggccac gggccacggg aagaaccaag 3000  
 cggtgccagc cacgagacgt caccagaaa acatgcacaa caaacgacgg aaaaaaaaaag 3060  
 ggaatggaa aaaagaaaaac agatcctggg agggggcggg aaatacaagg aatattttt 3120  
 aaagaggatt ctcataagga aagcaatgac tgttcttgcg gggataa 3168

10 <210> 23  
 <211> 2997  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <400> 23  
 atggccagag cccgcccccc gcccggcccg tcgcccggc cggggcttct gccgctgctc 60  
 cctccgtgc tgctgtgc gctgtgtc ctgcccggc gctgcccggc gctggaagag 120  
 accctcatgg acacaaaatg gtaacatct gagttggcgt ggacatctca tccagaaaatg 180  
 20 gggtggaaag aggtgagtgg ctacgatgag gccatgaatc ccatccgcac ataccagggtg 240  
 tgaatgtgc gcgagtcaag ccagaacaac tggcttcga cggggttcat ctggcggcg 300  
 gatgtgcagc gggtctacgt ggagctcaag ttcactgtgc gtgactgca cagcatcccc 360  
 aacatccccg gtccttgcggg ggagacccctc aaccttttct actacgaggc tgacagcgat 420  
 gtggcctcag ccttccccc cttctggatg gagaacccct acgtgaaaatg ggacaccatt 480  
 25 gcaccccgatg agagcttctc gccggctggat gccggccgtg tcaacaccaa ggtgcgcagc 540  
 tttggggccac ttcccaaggc tggcttctac ctggccttcc aggaccaggc cgcctgcatt 600  
 tcgtctatct ccgtgcgcgc ctttacaaag aagtgtgc tccacccctc tggcttgcatt 660  
 ctcttccccc agaccctcac tggggccggc cccacccctc tggcttgcatt tccctggcacc 720  
 30 tgcacccctc acggccgtgg agtgtgc tccacccctc tggcttgcatt tccactgca cggcgatggg 780  
 gagttggatgg tgctctgggg tgcctgcacc tggccacccg gccatgagcc agctgccaag 840  
 gagtcccagt gcccggccctg tccccctggg agctacaagg cgaaggaggc agagggggccc 900  
 tgccctccat gtcggcccaaa cagccgtacc acctccccag cggccagcat ctgcacccctgc 960  
 cacaataact tctaccgtgc agactcggac tctgggaca gtgcctgtac caccgtgcca 1020  
 tctccacccca gaggtgtgat ctccaatgtg aatgaaacact cactgatctc cgagtggagt 1080  
 35 gagcccccggg acctgggtgt ccgggatgac ctccctgtaca atgtcatctg caagaagtgc 1140  
 catggggctg gaggggcctc agcctgtca cgctgtgatg acaacgtggaa gtttggcct 1200  
 cggcagctgg gcctgtcggg gccccgggtc cacaccaggc atctgtggc ccacacgcgc 1260  
 tacaccccttgc aggtgcggc ggtcaacggg gtctcggggc agacccctc tggccctctg 1320  
 tatgtggccg tgaatatccac cacaacccag gtcggccctg ctgaaatgc cacactacgc 1380  
 40 ctgcacccaga gtcaggccg cggccatcc ctatctggg cacccttccaga gccggcccaac 1440  
 ggagtcatcc tggactacga gatgaagtac tttgagaaga gcgaggccat cgcctccaca 1500  
 gtgaccagcc agatgaactc cgtgcagctg gacgggttc ggcctgcgc cgcctatgtg 1560  
 gtccagggtcc gtccccggc acgtacggc tatgggcagt acagccccc tgccgagttt 1620  
 gagaccacaa gtgagagagg ctctggggcc cagcagctcc aggagcagct tcccttcatc 1680  
 45 gtgggctccg ctacagctgg gcttgccttc gtgggtggctg tcgtgtcat cgctatcg 1740  
 tgcctcagga agcagcgaca cggctctgat tcggagtaca cggagaagct gcagcagtg 1800  
 attgtctctg gaatgaaggt ttatattgc ctttttaccc acggaggaccc taatgaggct 1860  
 gttcgggagt ttgccaaggc gategacgtg tcctgcgtca agatcgagga ggtgtatcg 1920  
 gctggggaaat ttggggaaat gtggcgtgtt cggactaaac acgctggccg cccagggatgg 1980  
 50 tttgtggcca tcaagacgtt gaaaggggc tacaccggaa ggcagggcg ggacttcata 2040  
 agcgaggccct ccatcatggg tcagttgtt cacccttccata taatccggct cgagggcg 2100  
 gtcacccaaa gtcggccagt tatgtatccct actgaggatca tggaaaactg cgccttggac 2160  
 tccttcctcc ggctcaacggc tggccagttc acggctatcc agctggggg catgttgcgg 2220  
 ggcattgctg cccggatggaa gtacccgttcc gagatgaact atgtgcacccg cgacccctgg 2280  
 55 gctcgcaaca tccttgcata cagcaacccg gtctgcacaa ttcacccatc tggccctctcc 2340  
 cgcttcctgg aggtgcaccc ctcggatcc acctacacca gttccctggg cgggaagatc 2400  
 cccatccgcgt ggactgcggc agaggccata gcctatcgaa agttcaacttc tgctatgtg 2460  
 gtctggagct acggaaatgt catgtgggg gtcgtggatc atggagagcc accctactgg 2520  
 gacatgagca accaggatgt catcaatgcc gttggagccagg attaccggct gccaccaccc 2580  
 60 atggactgtc ccacccgttcc gacccatcc acgtggact gtcgggtgcg ggaccggaaac 2640  
 ctcaggccca aattctccca gattgtcaat accctggaca agctcatccg caatgtgc 2700  
 agctcaagg tcattgcagc cgctcgttcc agcccttcct ggacccgcac 2760

gtcccagatt acacaacctt cacgacagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820  
 cggtaacaagg agagcttcgt cagtggggg ttgcacatctt ttgacctggt ggcggatg 2880  
 acggcagaag acctgctccg tattggggc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940  
 agcagttatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtca ggtctga 2997

5

<210> 24  
 <211> 2964  
 <212> DNA

10 &lt;213&gt; Homo sapiens

<400> 24  
 atggagactcc gggtgctgt ctgtggct tcgttggccg cagcttggg agagaccctg 60  
 ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120  
 15 cagtggagg aactgagccg cctggatggc gaacagcaca gctgcgcac ctacgaagtg 180  
 tggtaatgcg agcgtgcgg gggccaggcc cactggctt gcacagggtt ggtcccacgg 240  
 cggggcggcgg tccacgtta cgcacgcg cgttccacca tgctcgatgt cctgtccctg 300  
 cctggggctg ggcgtctgt caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgtatgcg 360  
 gacacggcca cggccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420  
 20 gtggccgggg agcatctcac cggaaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaaggtgaat 480  
 gtcagacgc tgcgtctgg accgctcagc aaggctggc tctacccgtc ctccaggac 540  
 cagggtgcct gcatggccct gctatccctg cacccttttca aaaaaatgt cggccagctg 600  
 actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggt agctgggtt gcccgtggcc 660  
 25 ggtagctgcg tggtgatgc cgtccccggc cctggcccca gcccggccct ctactgcgt 720  
 gaggatggcc agtggggccg acacccggc acgggtcgca gctgtctcc ggggttcgag 780  
 gcaagctgagg ggaacacaa gtgcggagcc tggcccgagg gcacccatcaa gcccctgtca 840  
 ggagaagggt cctgcggcgt gggactccgg gcacgcacag accccccggg tgacccctgc 960  
 30 gtcagccatcg gccgcgtcc atggccagcc aatagccact ctaacaccat tgatctgcc 900  
 accacccttc ctccggctcc gcgagcgtg gttcccccggc tgaacccgtc ctccctgcac 1020  
 ctggaatggg gtgccccctt ggagtctggt ggccgagagg acctcaccta cggccctccgc 1080  
 tggccgggagt gccgaccctgg aggctctgt ggcgcctcg ggggagaccc gacttttgac 1140  
 cccggccccc gggacctggt ggagccctgg gttgtgggtc gagggtctacg tccggacttc 1200  
 35 acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatctt ccttagccac gggggcccttc 1260  
 ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggta ctcctgcagt gtctgacate 1320  
 cgggtgacgc ggtcctcac cagcagctt ggcctggct gggctgttcc cggggcacc 1380  
 agtggggcggt ggctggacta cgaggttcaaa taccatgaga agggccggc ggggtcccacg 1440  
 40 agcgtgggt tcctgaagac gtcagaaaaac cgggcagagc tgcggggctt gaagcgggg 1500  
 gccagctacc tggtgccagg acgggcgcgc tctgaggccg gctacgggccc ctccggccag 1560  
 gaacatcaca gccagacca actggatgag agcggggctt ggcggggac gctggccctg 1620  
 attgcccggca cggcagtcgt ggggtgtggc ctggctctgg tggtcattgt ggtcgca 1680  
 ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740  
 tatctcatcg gacatggta taaggtctac atcgcaccct tcacttatga agacccta 1800  
 gaggctgtga gggaaatttgc aaaagagatc gatgtctct acgtcaagat tgaagagggt 1860  
 attgggtcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggccggc tcaaggcccc agggaaagaag 1920  
 45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagccggc gccggcgtgag 1980  
 tttctgagcg aggccctccat catggggccag ttcgagacc ccaatatcat cggccctggag 2040  
 ggcgtggta ccaacagcat gcccgtcatg atttcacacg agttcatggaa gaacggcgc 2100  
 ctggactctt tcctggccgt aaacgacggc cagttcacag tcatccaggt cgtggccatg 2160  
 ctggggggca tggccctggg catgggtac cttggccaga tgagctacgt ccaccgagac 2220  
 50 ctggctgctc gcaacatctt agtcaacagc aacctcgctc gcaaaatgtc tgactttggc 2280  
 ctttcccgat tcctggagga gaacttcttc gatcccaccc acacgagctc cttggggagga 2340  
 aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaaagt cacttccgc 2400  
 agtgatgcct ggagttacgg gattgtatg tgggggggtt tgcattttgg ggagaggccg 2460  
 tactgggaca ttagcaatca ggacgtgatc aatgccattt aacaggacta cccggctgccc 2520  
 55 ccggcccccag actgtcccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580  
 cgaatgccc gggcccgctt ccccccagggt gtcagccccc tggacaagat gatccggaaac 2640  
 cccggccagcc tcaaaaatctt gggccggggag aatggccgggg cctcacaccc ttcctggac 2700  
 cagccggcago ttcactactc agtctttggc tctgtggggc agtggcttcg ggccatcaaa 2760  
 atggggaaat acgaaggcccg tttcgagcc gctggctttt gtccttcga gtcggtcagc 2820  
 60 cagatctgtc tggaggaccc gctccgaatc ggagtcactc tggccggacca ccagaagaaa 2880  
 atcttggcca gttccagca catgaagtcc caggccaacgc cggggaaaaa ggggtgggaca 2940  
 ggaggaccgg ccccgagta ctga 2964

5                   <210> 25  
 <211> 1041  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10                  <300>  
 <302> ephrin-B1  
 <310> NM004429

15                  <400> 25  
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtggcg 60  
 ctgtggcggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120  
 aaccccaagt tcctgagttt gaagggcttg gtatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180  
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240  
 gtgcggctg agcaggcagc tgcctgttagc acagttctcg accccaaacgt gttggtcacc 300  
 tgcataataggc cagagcagga aataacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaaac 360  
 tacatgggcc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgg 420  
 20                  agcctggagg ggctggaaaa ccggggaggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480  
 atcatgaagg ttgggcagaag tcccaatgtc gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540  
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600  
 tccctgggtg actctgtatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagttggccca 660  
 25                  ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattt 720  
 ttcgcggctg tcgggtccgg ttgcgtcatc ttccctgtctca tcatacatctt cctgacggtc 780  
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcggc ggctgcccctc 840  
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcggccac cgagcccaac 900  
 gacatcatca ttcccttaacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggt 960  
 agtggggact acgggcaccc tgcgtacatc gtccaaagaga tgccggccca gagccggcg 1020  
 30                  aacatctact acagggtctg a 1041

35                  <210> 26  
 <211> 1002  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

40                  <300>  
 <400> 26

45                  atggctgtga gaagggactc cgtgtggaaag tactgctggg gtgtttgtatgc 60  
 agaactgcga ttccaaatc gatagttta gaggctatct attggaattc ctcgaactcc 120  
 aaatttctac ctggacaagg actggacta taccacacaa taggagacaa attggatatt 180  
 attggccca aagtggactc taaaactgtt ggccagttt aatattataa agtttatatg 240  
 gttgataaag accaaggcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc ttcctcaac 300  
 tgcgcacaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaattt cagccctaac 360  
 ctctgggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttataatctac atcaaattgg 420  
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480  
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540  
 50                  agacgtccag aactagaagc tggtacaaat ggaagaaggt cgacaacaag tccctttgt 600  
 aaaccaaattc caggttctatc cacagacggc aacagcgcgg gacattcggg gaacaacatc 660  
 ctcgggtccg aagtggcctt atttgcaggg attgtttctatc gatgcattat cttcatcgtc 720  
 atcatcatca cgctgggtgt cctttgtct aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780  
 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca cacccaaagcg cagcggcaac 840  
 55                  aacaacggct cagagcccgat tgacattatc atcccgctaa ggactgcggc cagcgtcttc 900  
 tgccctcaact acgagaaggt cagcggcgcac tacgggcacc cggtgtacat cgtccaggag 960  
 atgccccccgc agagccggc gaacatttac tacaagggtct ga 1002

60                  <210> 27  
 <211> 1023  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27  
 5 atggggccccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60  
 gtttgggc tggtgtctgg gtcagcctg gagcctgtct actggaaactc ggcgaataag 120  
 aggttccagg cagagggtgg ttatgtctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180  
 ctctgcccccc gggcccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240  
 ctgtacctgg taggggggtgc tcagggccgg cgctgtgagg cacccctgc cccaaacctc 300  
 cttctactt gtatcgcccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtt 360  
 10 agccctaattc tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420  
 tcgatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcagggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480  
 atgaaggtgc ttctcccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540  
 gtgtctgaaa tgccatggaa aagagaccga ggggcagccc acgcctgga gcctgggaag 600  
 gagaacctgc caggtgaccc caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctg 660  
 15 cccctccca gcatgcctgc agtgctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720  
 ggcgtggcag gggctgggg tgccatgtgt tggcggagac ggccggccaa gccttcggag 780  
 agtcgccacc ctggctctgg ctccctcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840  
 gttgggatgg gaccccgaaa ggctgagcct ggggagctag ggatagctc gcgggggtggc 900  
 20 gggctgcag atccccctt ctgcccccac tatgagaagg tgagtggta ctatggcat 960  
 cctgtgtata tcgtgcagga tggggggggc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020  
 tga 1023

<210> 28  
 25 <211> 3399  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 30 <302> telomerase reverse transcriptase  
 <310> AF015950

<400> 28  
 35 atggccgcgcg ctccccgtg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60  
 gtgctgcgcg tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggccccc agggctggcg gctgggtgcag 120  
 cgccgggacc cggcggttt cccgcgcgt gtggggccca gctgtgtgt cgtgccttgg 180  
 gacgcacggc cgcgcgcgc cgcgcgcgc tccgcgcagg tgcctgcctt gaaggagctg 240  
 gtggcccgag tgctgcagag gctgtgcag cgcgcgcgc agaacgtctt ggccttcggc 300  
 ttgcgcgtgc tggacggggc cgcgcgcgc cgcgcgcgc cttcaccac cagcgtgcgc 360  
 40 agtacactgc ccaacacgtt gaccgacgcg ctgcggggg ggcgggcgtg ggggtgctgt 420  
 ctgcgcgcgc tgggcacga cgtgtgtt cacctgtgg cacgcgcgc gctctttgtg 480  
 ctggtggtctc ccagctgcgc ctaccagggtg tgcgggcgc cgcgttacca gtcggcgct 540  
 gcaactcagg cccggccccc gccacacgtt agtggacccc gaaggctctt gggatgcgaa 600  
 cgggcctggc accatagcgt caggaggccc ggggtccccc tggcgcgcgc agcccccggg 660  
 45 gcgaggaggc gcgccggcag tgccagccga agtctggcg tggccaaagag gcccaggcg 720  
 ggcgcgtgcgc ctgaggccgc gccgacgcgc gttggcgcagg ggtccctggc ccacccgggc 780  
 aggaacgcgtg gaccgatgtg cctgtgtttc tggatgtgtt caccgtccag acccgccgaa 840  
 gaagccaccc ttttggggg tgcgtctctt ggcacgcgcg actccaccc atccgtggc 900  
 cgcagcacc acgcggggcc cccatccaca tgcggccac cacgtccctg ggacacgcct 960  
 50 tggcccccgg tgcgtccgcg gaccaagcac ttccctactt cctcaggcga caaggaggcag 1020  
 ctgcggccctt ctttctactt cagctctctg aggcccaggcc tgactggcgc tggaggctc 1080  
 gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgcac ggcactcccg cagggttgc 1140  
 cgcctgcggcc agcgtactg gcaaatgcgg cccctgttgc tggagctgt tgggaaccac 1200  
 ggcgcgtgcc cctacgggt gtcctcaag acgcactgcc cgcgtgcgc tgcgggtcacc 1260  
 55 ccagcagccg gtgtctgtgc cgggagaag ccccagggt ctgtggccgc ccccgaggag 1320  
 gaggacacag accccccgtcg cctgtgcag ctgcgtccgc agcacacgcg cccctggcag 1380  
 gtgtacggct tgcgtgcggc ctgcgtgcgc cggctggcgc ccccgaggctt ctggggctcc 1440  
 aggccacaacg aacgcgcgtt cctcaggaa accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500  
 gcaagctct cgcgtcaggaa gtcgtacgtt aagatgagcc tgcggggactg cgcgtggctg 1560  
 60 cgcaggagcc cagggttgg ctgtgttccg gccgcagacg accgcgtgcg tgaggagatc 1620  
 ctggccaagt tcctgcactg gtcgtatgtt gtcgtacgtt tgcgtacgtt cagggtcttc 1680  
 ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctt ttttctaccg gaagaggtgtc 1740

5	tggagcaagt tgcaaaggcat tggaatcaga ctgtcggaag cagaggtcag gcagcatcg ctccgcttca tccccaaagcc tgacgggctg ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg ctgttcageg tgctcaacta cgagcgggcg ctgggcctgg acgatatcca cagggcctgg gaccgcgcg ctgagctgta cttgtcaag ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcgcc gtgcgtcggt atgcccgttgc ccagaaggcc agccacgtct ctacccgtac agacccgtcc caggagacca gcccgcgtag ggatgcgcgc gccagcgtg gccttcgtca cgtttccata agggcaagt cctacgttca gtgccagggg ctctgcagcc tggctacgg cgacatggag gggctgctcc tggctttgggt ggatgatttc aaaaccttcc tcaggaccct ggtcccgagg cggaagacag tggtaactt ccctgttagaa cagatgcggg cccacgcct attccccctgg gaggtgcaga ggcactactc cagctatgcc aacccgcggct tcaaggctgg gagaacatg aagtgtcaca gcctgttctt ggatttgcag atctacaaga tccctctgt gcaggcgtac tttcatcgc aagtttggaa gaaccccccaca tccctctgt actccatcct gaaagccaag gcccggccct ctctgcctc cgaggccgt aagctgactc gacaccgtgt caccctacgt acgcagctga gtcggaaagct cccggggacg ccggcaactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga	cagcaacttgc agagggtgcg gctgcgggag gaagccaggc ccgcctgtc gacgtccaga 1860 cgcccgattt gtaacatggc ctacgtcg 1920 gcccagcgctc tcacccgtag ggtgaaggca 1980 cggcgccccg gcctcctggg cgcctctgtg 2040 cgcacccctcg tgctcgctgt gccccccca 2100 gtggatgtga cgggcgcgtg cgcacaccatc 2160 agcatcatca aaccaggaa cacgtactgc 2220 gccccatggc acgtccgcgg ggccttcaga 2280 ccgtacatgc gacagttcgt ggctcacctg 2340 gtcatcgagc agagctccctc cctgaatgag 2400 cgcttcatgt gccaccacgc cgtgcgcac 2460 atcccgaggc gtcctatctt ctccacgcgt 2520 aacaagctgt ttgggggat tcggcgggac 2580 ttgttggta cacccacact caccacgcg 2640 gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700 gacgaggccc tgggtggcac ggctttgtt 2760 tgcggccctc tgctggatac cccgaccctg 2820 cgacccctca tcagagccag ttcacccctc 2880 cgtcgcacaa tctttgggtt ctgcgggtg 2940 gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000 aggttcacg catgtgtgtc gcaagctccca 3060 tttttcgtc gcgtcatctc tgacacggcc 3120 aaccgcaggga tgtcgctgg ggcaaggcc 3180 cagtggtgtt gccaccaagc attccctgtc 3240 ccactccctt ggtcaactcag gacagccccag 3300 ccggcaactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399
30	<210> 29 <211> 567 <212> DNA <213> Homo sapiens	
35	'	
40	<300> <302> K-ras <310> M54968	
45	<400> 29 atgactgaat ataaaacttgt ggtagttgga gcttggcg taggcaagag tgccttgacg 60 atacagctaa ttccaaatca ttttggac gaatatgatc caacaataga ggattccatc 120 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tggctcttgg atattctcgat cacagcagg 180 caagaggagt acagtgcattt gaggggaccatg tacatggaga ctggggagg 360 gtatggcca taaaataatc taaatcattt gaagatattt accattatag agaacaat 300 aaaaggttta aggactctga agatgtacct atggccctat taggaaataa atgtgattt 360 cctcttagaa ctagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagttt tggaaattcc 420 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggttggatg atgccttcata tacatttagt 480 cgagaaattt gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540 tcaaaagacaa agtgttaat tatgtaa 567	
50	<210> 30 <211> 3840 <212> DNA <213> Homo sapiens	
55	<300> <302> mdr-1 <310> AF016535	
60	<400> 30	

	atggatcttg	aaggggaccc	caatggagga	gcaaagaaga	agaactttt	taaactgaac	60
	aataaaagtg	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtgtgg	gaactttggc	tgcctatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgtatctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcaacta	atagaagtga	tatcaatgtat	300
	acagggttct	tcatgaaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgccttata	ttacagtggta	360
	atgggtgctg	gggtgcttgc	tgctgcttac	attcaggttt	cattttgggt	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggttt	atgtgcacga	tgttggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcata	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	gttggaaagc	taacccttgc	gattttggcc	660
	atcagtccctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agataactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tgaggagacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagcttata	cagccataat	ttctataggt	900
	gctgtttcc	tgctgatcta	tgcattttat	gctctggcc	tctggatgg	gaccacattt	960
	gtcctctcag	gggaattatcc	tatttgacaa	gtactcaact	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagt	ttggacaggc	atcttcaagc	attgaagcat	ttgcaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagaggt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaagggtca	gagtggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagttggctgt	gggaagagca	caacagtcca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	accccacaga	ggggatggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgttaaggt	ttctacggga	aatcattggt	gtgggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tgcgtatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgg	tgagatttag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgcctatgc	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggt	gagagagagg	ggcccaatgtt	agtgggtggg	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaatgc	ctcctgtgg	atgagccac	gtcagcattt	1680
	gacacagaaa	ggeaaagcagt	ggttcaggtg	gtctggata	aggccagaaa	aggtcgccacc	1740
30	accattgtga	tagtcatcg	tttgcatac	gttcgtatgt	ctgacgtcat	cgctggttt	1800
	gatgatggag	tcattgttgg	gaaagggaaat	catgtatgaac	tcatgaaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacccaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	gaaatgaag	ttgaattaga	aatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaaat	tgatgcctt	gaaatgtctt	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgttaggat	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaaat	ataccttccag	tttccctttt	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgggtgtt	tattttgtgc	cattataat	2160
	ggaggcctgc	aaccaggcat	tgcaataata	tttcaaaga	tttaggggt	tttacaaga	2220
	attgtatgc	ctgaaacaaa	acgacagaat	atgtatgtt	tttactatt	gttctagcc	2280
	cttggattha	tttcttttat	tacattttc	ttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcgct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgcttag	acaggatgtg	2400
	agttggttt	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cggccatgtat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgcgt	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatacccttc	atctatgttt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattt	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttgtt	aatgaaaat	gttgcgttgg	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggg	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgtct	2760
	cagagtttgc	aggttacata	cagaaactct	ttggagaaag	cacacatctt	tggatttaca	2820
	ttttccctca	cccaggcaat	gatgtttttt	tcctatgtgt	gatgttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggt	cacataaact	catgagctt	gaggatgtc	ttttagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggt	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttgc	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatacg	cagccccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgt	tgacagctac	3060
	agcacggaaag	gcctaattgc	gaacacattt	gaaggaaaat	tcacatttgg	tgaagttgtt	3120
	ttcaactatc	ccacccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagct	ggaggtgaag	3180
	aaggggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgt	ggaagagcac	agtggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	cccottggca	gggaaaatgtc	tgcttgcatt	caaagaaaata	3300
	aagcgactga	atgttcaatg	gctccgagca	cacctggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttact	gcagcatgtc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	gttgggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgaggc	agcaaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgatgcactg	3480
	cctaaataat	atagcaatca	atgttgcac	aaagaaactc	agctcttcgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattt	ccatagctcg	tgcccttgc	agacagccct	atattttgtt	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtggaa	aagggttgc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacactgc	tgttgcattt	caccgcctgt	ccaccatcca	aatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcata gcagctgctg 3780  
gcacagaaag gcatctattt ttcaatggtc agtgtccagg ctggacaaa gcccagtga 3840

5 <210> 31  
<211> 1318  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)  
<310> XM009232

15 <400> 31  
atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagccct 60  
tggggcctgc ggtgcata gtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgc 120  
ctgggacagg acctctgcag gaccacgatc gtgcgttgc gggaaagaagg aagaagatcg 180  
gagctgggtgg agaaaaactg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcg 240  
actggcttga agatcaccag ctttaccagg gttgtgtgt ggttagactt gtgcaaccag 300  
20 ggcaactctg gccggcgtgt cacatttcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360  
ggctcatcag acatgagctg tgagagggc cggcaccaga gcctgcagtgc cccgagccct 420  
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgctcca 480  
aaggatgacc gccacccctg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatgg 540  
ttccacaaca acgacacccctt ccacttcctg aaatgctgca acaccaacca atgcaacgag 600  
25 .ggcccaatcc tggagctgaa aaatctgcgg cagaatggcc gccagtgtt cagctgcag 660  
gggaacagac cccatggatg ctcctctgaa gagactttcc tcatttgcgtt cggaggcccc 720  
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaacccgaaaacaaatggta 780  
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgccaatgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840  
aaccacattt atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgtt accacccaga cttggatgtc 900  
30 cagtaccgca gtggggcgtgc tcctcagcct gcccctgccc atctcagcct caccatcacc 960  
ctgctaatttgc ctgcccagact gtggggaggc actctcctt ggacctaacc ctgaaatccc 1020  
cctctctgccc ctggctggat ccgggggacc cctttccct tccctcggtt cccagcccta 1080  
cagacttgcgt gtgtgacctc agggcagtgtt gccgacccctt ctgggcctca gttttccctc 1140  
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtt tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200  
35 cgtggccaa tgggagagctt ctgttatttta ttaatattgt tgccgctgtt gtgttgggtt 1260  
tattaattaa tattcatatttta tacttacata aagattttg accagtgg 1318

40 <210> 32  
<211> 636  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45 <300>  
<302> Bak  
<310> U16811

50 <400> 32  
atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcccggagcc tgccctgccc 60  
tctgtttctg aggagcaggat agcccaggac acagaggagg tttccgcag ctacgttttt 120  
taccgccttc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgcccga cccagagatg 180  
gtcaccttac ctctgcacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240  
atcggggacg acatcaacccg acgtatgac tcagagttcc agaccatgtt gcagcacctg 300  
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtttcc ttcaccaaga ttgcacccag cctgtttgag 360  
55 agtggcatca attggggcccg tgggtggctt ctgttggctt tcggcttccgc tctggcccta 420  
cacgtctacc agcatggccct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggtcgac 480  
ttcatgctgc atcaactgcat tgcccggtgg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540  
ctgaacttgg gcaatggtcc catccctgaac gtgctggctg ttctgggtt ggttctgtt 600  
ggccagtttgg tggtaacaaat tcatga 636

60 <210> 33

<211> 579  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5    <300>  
    <302> Bax alpha  
    <310> L22473  
  
    <400> 33  
10   atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
     aagacagggg ccctttgtc tcagggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
     gaggcaccgg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatc cgtccaccaa gaagctgagc 180  
     gagggtctca aegcgcattcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
     gcccggctgg acacagactc ccccccggagag gtcttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
15   tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccctt tctactttgc cagcaaactg 360  
     gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtggcg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
     ttggacttcc tccggggagcg gctgttgggc tggatccaag accagggtgg ttgggacggc 480  
     ctctctctt actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540  
     ctcaccggct cgtcaccat ctggagaag atgggctga 579  
20  
  
    <210> 34  
    <211> 657  
    <212> DNA  
25   <213> Homo sapiens  
  
    <300>  
    <302> Bax beta  
    <310> L22474  
30  
    <400> 34  
    atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
     aagacagggg ccctttgtc tcagggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
     gaggcaccgg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatc cgtccaccaa gaagctgagc 180  
35   gagggtctca aegcgcattcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
     gcccggctgg acacagactc ccccccggagag gtcttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
     tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccctt tctactttgc cagcaaactg 360  
     gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtggcg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
     ttggacttcc tccggggagcg gctgttgggc tggatccaag accagggtgg ttgggtgaga 480  
40   ctctcaagg ctccctaccc ccaccacccgc gcccacca ccgcccctgc cccacccgtcc 540  
     ctggcccccgg ccactccctt gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtgggtccct 600  
     ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt ttcccttacg tgtctga 657  
  
45   <210> 35  
    <211> 432  
    <212> DNA  
    <213> Homo sapiens  
  
50   <300>  
    <302> Bax delta  
    <310> U19599  
  
    <400> 35  
55   atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
     aagacagggg ccctttgtc tcaggggtatc atggccgcgg tggacacaga ctccccccga 120  
     gagggtcttt tccgagttggc agctgacatc ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180  
     gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctgggtctca aggccctgtg caccagggtg 240  
     ccggaaactga tcagaaccat catgggtgg acattggact tcctccggga gcccgtgtt 300  
60   ggctggatcc aagaccaggg tgggtggac ggcctccctt cctactttgg gacggccacg 360  
     tggcagaccg tgaccatctt tgggtggac gtcgtcaccg ctcgtctcac catctggaaag 420  
     aagatgggtc ga 432

5       <210> 36  
      <211> 495  
      <212> DNA  
      <213> Homo sapiens

10      <300>  
      <302> Bax epsilon  
      <310> AF007826

15      <400> 36  
      atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
      aagacagggg ccctttgtc tcagggttt atccaggatc gagcaggcg aatggggggg 120  
      gaggcaccgg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180  
      gagtgctca agcgcattcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
      gccggcgtgg acacagactc ccccccggag gtcttttcc gagtggcage tgacatgtt 300  
      tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcggccctt tctactttgc cagcaaactg 360  
      gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctctggg 420  
      ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480  
      agtgccgga actga 495

25      <210> 37  
      <211> 582  
      <212> DNA  
      <213> Homo sapiens

30      <300>  
      <302> bcl-w  
      <310> U59747

35      <400> 37  
      atggcggacc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt ttaggttat 60  
      aagctggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccc gggaggggccc agcagctgac 120  
      ccgtgcacc aagccatgcg ggcagctgg gatgagttcg agaccgcctt cggcgcacc 180  
      ttctctgatc tggcggctca gctgcattgtg accccaggtt cagcccgacca acgcttcacc 240  
      caggtctccg acgaacttt tcaagggggc cccaaactggg gccgccttgc agccttcttt 300  
      gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcacaagg agatgaaacc actgggggaa 360  
      caagtgcagg agtggatgtt ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420  
      agtgggggtt gggcggagtt cacagctca tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480  
      cgtctgcggg aggggaactg ggcattcgtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540  
      ggggccctgg taactgttagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

45      <210> 38  
      <211> 2481  
      <212> DNA  
      <213> Homo sapiens

50      <300>  
      <302> HIF-alpha  
      <310> U22431

55      <400> 38  
      atggaggcgcc ccggcggcgca gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60  
      aagtctcgag atgcagccag atctcggcg aagtaaaaat ctgaagtttt ttatgagctt 120  
      gctcatcgt tgccacttcc acataatgtg agttcgatc ttgataaggc ctctgtgatg 180  
      aggcttacca tcagctatcc gctgtgtgagg aaacttctgg atgctgtgaa ttggatatt 240  
      60     gaagatgaca tgaaaggcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tggtttgtt 300  
      atggttctca cagatgtatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caaatatacatg 360  
      ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttt attttactca tccatgtgac 420

	catgaggaaa	tgagagaaaat	gcttacacac	agaaaatggcc	ttgtgaaaaaa	gggtaaagaa	480
	caaaaacacac	agcgaagcgtt	ttttctcaga	atgaagtgtt	ccctaactag	ccgaggaaga	540
	actatgaaca	taaagtctgc	aacatggaaag	gtattgcact	gcacaggcca	cattcacgtt	600
	tatgataccca	acagtaacca	acctcagtgt	gggtataaga	aaccacctat	gacctgctt	660
5	gtgctgattt	gtgaaccat	tcctcaccac	tcaaataattt	aaatttcctt	agatagcaag	720
	actttcctca	gtcgacacag	cctggatatg	aaattttctt	attgtgatga	aagaattacc	780
	gaattgtatgg	gatatgagcc	agaagaactt	ttaggccgt	caatttatga	atattatcat	840
	gctttggact	ctgatcatct	gacccaaact	catcatgata	tgtttactaa	aggacaagtc	900
	accacaggac	agtacagat	gcttgcacaa	agaggtgtat	atgtctgggt	tggaaactcaa	960
10	gcaactgtca	tatataacac	caagaattct	caaccacat	gcatttgatg	tgtgaattac	1020
	gttgtgatgt	gttattatca	gcacgacttg	attttctccc	ttcaacaaac	agaatgtgtc	1080
	cttaaacccgg	ttgaatcttc	agatatgaaa	atgactcagc	tattcaccaa	agttgaatca	1140
	gaagatacaa	gtagccttct	tgacaaactt	aagaaggaaac	ctgatgcttt	aactttgtctg	1200
15	gcccccagccg	ctggagacac	aatcatatct	ttagattttg	gcagcaacga	cacagaaaact	1260
	gatgaccagc	aacttgagga	agtaccattt	tataatgtat	taatgtctcc	ctcacccaaac	1320
	gaaaaattac	agaatataaa	tttggcaatg	tctccattac	ccaccgctga	aacgccaaag	1380
	ccacttcgaa	gtagtgtcga	ccctgcactt	aatcaagaag	ttgcattaaa	attagaacca	1440
	aatccagagt	cactggact	ttcttttacc	atgccccaga	ttcagggatca	gacaccttagt	1500
20	ccttccatgt	gaagcactag	acaaagttca	cctgagccca	atagtcccag	tgaatattgt	1560
	ttttatgtgg	atagtgtat	ggtcaatgaa	ttcaagtgg	aattgtgtaga	aaaaactttttt	1620
	gcttaagagaca	cagaagcaaa	gaacccattt	tctactcagg	acacagattt	agacttggag	1680
	atgttagctc	ccttatatccc	aatggatgtat	gacttccagt	tacgttcctt	cgtacgttgc	1740
	tcaccattag	aaagcaggtc	cgcaagccct	gaaagcgc	gtcctcaaag	cacagttaca	1800
25	gtattccagc	agactcaaat	acaagaacct	actgctaattt	ccaccactac	cactgccacc	1860
	actgtatgaat	taaaaacagt	gacaaaagac	cgtatggaaag	acattaaaat	attgatttgc	1920
	tctccatctc	ctacccacat	acataaaagaa	actactatgt	ccacatcatc	accatataaga	1980
	gatactcaa	gtcggaacagg	ctcacccaaac	agagcaggaa	aaggagtcat	agaacagaca	2040
	gaaaaatctc	atccaagaag	ccctaacgtt	ttatctgtcg	ctttgagtca	aagaactcta	2100
30	gttcctgagg	aagaactaaa	tccaaaagata	ctagcttgc	agaatgtctt	gagaaagcga	2160
	aaaaatggaaac	atgtgttttc	actttttca	gcagtaggaa	ttggaaacatt	attacagcag	2220
	ccagacgatc	atgcagatct	tatcatcactt	tcttggaaat	gtgtttaagg	atgcaaatct	2280
	agtgaacaga	atggaatgga	gcaaaaagaca	attattttaa	taccctctga	tttagcatgt	2340
	agactgtctgg	ggcaatcaat	ggatgaaaagt	ggattaccac	agctgaccag	ttatgtattt	2400
35	gaagttaatg	ctccatataca	aggcagcaga	aacctactgc	agggtgaaga	attactcaga	2460
	gcttggatc	aagttaaatgt	a				2481

40 <210> 39  
<211> 481  
<212> DNA  
<213> *Homo sapiens*

45 <300>  
      <302> ID1  
      <310> X77956

```

<400> 39
atgaaagtgcg ccagtggcag caccgccacc gcccggcg ggcccaagctg cgcgctgaag 60
50 gccggcaaga cagcgagcgg tgccggcggat gtgggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120
gcacatctcgcc gctggccgggg cgcggggggcg cgcctgcctg ccctgtctgga cgagcagcag 180
gttaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tggttactcac gcctcaagga gctgggtgccc 240
accctgtcccc agaaccgcaa ggtagggcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
atcaggggacc ttcaagtggat gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cggggggccga 360
55 gggctggcg gtcggggtcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc ctcgtacggcc 420
gaggcggcat ggtttctcgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaaa 480
a 481

```

60 <210> 40  
<211> 110  
<212> DNA  
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 40  
 <300> ID2B  
 <310> M96843  
 tgaaaaggcct cagtcccgta aggtccattt gaaaaaaacag cctgtggac caccgcctgg 60  
 gcatctccca gagcaaaacc ccgggtggatg acctgtatgag cctgctgtaa 110  
 10 <210> 41  
 <211> 486  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 15 <300>  
 <302> ID4  
 <310> Y07958  
 20 <400> 41  
 atgaaggcgg tgagcccggt ggcgccttcg ggccgcgaagg cgccgtcggg ctgcggcgcc 60  
 ggggagctgg cgctgcgtg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120  
 gggcggcggc cggcggcggc agcgcgtgt aaggcggccg aggccggcggc cgacgaggcc 180  
 ggcgtgtgc tgcagtgcga tatgaacgac tgctataagcc gcctgcggag gctgggtggcc 240  
 25 accatcccgcc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcaagcacgt tatacgactac 300  
 atccctggacc tgcagctggc gctggagacg caccggccccc tgctgaggca gccaccaccc 360  
 ccccgccgcg cacaccaccc ggcgggacc tgcgtggccg cgccgcgcg gaccggctc 420  
 actgcgctca acaccgaccc ggcggcgcg gtgaacaaggc agggcgacag cattctgtgc 480  
 cgctga 486  
 30 <210> 42  
 <211> 462  
 <212> DNA  
 35 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> IGF1  
 <310> NM000618  
 40 <400> 42  
 atggggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttgc tgatttttg 60  
 aaggtaaga tgcacaccat gtccttcctcg catctttct acctggcgat gtgcctgttc 120  
 accttcacca gctctgccc ggctggaccg gagacgtct gcggggctga gctgggtggat 180  
 45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccccac agggtatggc 240  
 tccagcgttc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgcgtctt ccggagctgt 300  
 gatctaaggaa ggctggatg gtattgcgcac cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360  
 gtccgtgccc agcgcacac cgcacatggccca aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420  
 gcaaggtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462  
 50 <210> 43  
 <211> 591  
 <212> DNA  
 55 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> PDGFA  
 <310> NM002607  
 60 <400> 43  
 atqaggaccc tggcttgcc tgcgttcctc ggctgcggat acctcgccca tggctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120  
atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180  
accagcctga gagtcacgg ggtccacgccc actaagcatg tgcccggagaa gccggccctg 240  
5 cccattcgga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccc ctgtctgcaa gaccaggacg 300  
gtcatttacg agattcctcg gagtcaggc gaccccacgt cgcgcactt cctgatctgg 360  
ccccctgtcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgacgac tgtcaagtgc 420  
cagccctccc gcgtccacca cccgcacgac aagggtggcca aggtggataa cgtcaggaaag 480  
aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540  
10 accacaagcc tgaatccgga ttatcggaa gaggacacgg atgtgagggtg a 591

<210> 44  
<211> 528  
<212> DNA  
15 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> PDGFRA  
<310> XM003568

20 <400> 44  
atggccaagc ctgaccacgc taccagtgaa gtctacgaga tcatggtaa atgctggAAC 60  
agtgagccgg agaagagacc ctccctttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120  
cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgaccat 180  
25 cctgctgtgg cacgcacatcg tggactca gacaatgcacatc acattgggtt cacctacaaa 240  
aaggagggaa acaagctgaa ggactgggg ggtgggtctgg atgagcagag actgagcgct 300  
gacatggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360  
ggcaagagga acagacacag ctcgcagacc tctgaagaga gtgcatttgc gacgggttcc 420  
30 agcagtccca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480  
gacatcgca tagactcttc agacctggtaa gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45  
<211> 1911  
35 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> PDGFRB  
40 <310> XM003790

<400> 45  
atgcggcttc cgggtgcgat gccagctctg gcccctaag gcgagctgct gttgctgtct 60  
ctctgttac ttctggacc acagatctt cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcc 120  
45 gagcttgtcc tcaatgttcc cagcacccctt gttctgaccc gctcgggttc agctccgggt 180  
gtgtggaaac ggatgtccca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggacc 240  
tttccacgcg tgctcacact gccaacccctt actgggtctag acacgggaga atactttgc 300  
acccacaatg actccctgtgg actggagacc gatgagcgaa acggctcta catctttgtg 360  
ccagatccca ccgtgggttt cctccctaat gatgccgagg aactattcat ctttctcacc 420  
50 gaaataactg agatcaccat tccatgccgaa gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480  
cacgagaaga aaggggacgt tgcaactgcct gtccttatg atcaccaacg tggctttct 540  
ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600  
tctgtgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tggaaacgc 660  
gtgcagactg tggtccggca gggtgagaac atcaccctca tggcattgt gatcggaaat 720  
55 gaggtggtca acttcgagtg gacataccccc cgcaaaagaaa gtggccggct ggtggagccg 780  
gtgactgact tcctcttggaa tatgccttac cacatccgct ccatctgca catccccagt 840  
gcccggatgg aagactccgg gacccatacc tcaatgtga cggaggtgt gaatgaccat 900  
caggatggaa aggccatcaa catcaccgtg tggagacgc gctacgtgcg gtcctggga 960  
gagggtggca cactacaatt tgctgagctg catcgagacc ggacactgc ggtagtgttc 1020  
60 gaggcctacc caccggccac tggctctgtgg ttcaagaca accgcacccct gggcgactcc 1080  
agcgctggcg aaatgcgcct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tggcgtcagag 1140  
ctgacactgg ttcgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgctg 1260  
 gagctaagtg agagccaccc tgacagttggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggg 1320  
 atgccccagg cgaacatcat ctggctctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380  
 ctggccggca cgctgcttggg gaacagttcc gaagaggaga gccagcttgg 1440  
 5 acgtactggg aggaggagca ggagttttag gtggtgagca cactgcgtct gcagcacgtg 1500  
 gatcgccac tgcgggtcg ctgcacgcgt cgcaacgcgt tggccagg 1560  
 gtcatcggtg tgccacactc cttggccctt aagggtgggg tgatctcagc catcctggcc 1620  
 ctgggtgtgc tcaccatcat ctcccttatac atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680  
 cgttacgaga tccgatggaa ggtgatttgg tctgtgagct ctgacggcca tgagttacatc 1740  
 10 tacgtggacc ccatgcagct gcccatttgc tccacgttgg agtgcgcg ggaccagctt 1800  
 gtcgtggggc gcaccctcg cttctggggc ttggggcagg tggtggaggg cacggttcat 1860  
 ggcctgagcc atttcaagc cccaaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46  
 <211> 1176  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> TGFbeta1  
 <310> NM000660

25 <400> 46  
 atgcccgcctt ccgggctgctg gctgctgtcg ctgctgtac cgctgctgtg gctactgg 60  
 ctgacgcctg gcccgcggc cgcggacta tccacactca agactatcg catggagctg 120  
 gtgaagcgga agcgcacatcg ggcacatccgc ggcacatccgc tgccaatgc gcccgtcgg 180  
 agccccccggc gccagggggaa ggtggccccc gggccgtcgc cgcggccgt gtcgcgcctg 240  
 30 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagatgcgac aaccggggcc cgagcctg 300  
 gcccactact acggcaaggaa ggtcaccggcgt gtcataatgg tggaaacccca caacgaaatc 360  
 tatgacaagt tcaagcggag tacacacacatc atatataatgt tcttcaacac atcagagatc 420  
 cgagaagcg 480  
 35 ctcaagttaa aagtggagca gcaacgtggag ctgtaccaga aatacagca caattccctgg 540  
 cgataacctca gcaaccggct gtcggcacc 600  
 gtcaccggag ttgtggccgca gtgggttggcgt gtcggggggg aaatttggggg ctttcgcctt 660  
 agcgcccaact gtcctgtga cagcaggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720  
 actaccggcc gccgagggtga cctggccacc attcatggca tgaacccggcc tttcctgtt 780  
 ctcatggcca ccccgcttggaa gaggggcccaatcgtcaaa gtcggcacc 840  
 ctggacacaca actattgtt cagtcacacg gagaagaact gtcgtgtcg cagactgtac 900  
 40 attgacttcc gcaaggactt cggctggaaatggatccacg agcccaagggtt ctaccatggc 960  
 aacttctgc tcggccctgt cccctacatt tggagctgg acacgcgtt cagcaagggtt 1020  
 ctggccctgtt acaaccacgca taacccgggc gtcggccgg cggcgttgcgtt cgtggccgcag 1080  
 gcgctggggc cgttgccttgcgttactac gtggggccgca agcccaagggtt ggagcagctg 1140  
 45 tccaaatgtt tcgtggcgatc ctgcaagtgc agctgtt 1176

<210> 47  
 <211> 1245  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> TGFbeta2  
 <310> NM003238

50 <400> 47  
 atgcactact gtgtgcttag cgctttctg atcctgcattc tggtcacggt cgccgtcagg 60  
 ctgtcttaccc gcaacactt cgtatatggac cagttcatgc gcaagaggat cggggcgatc 120  
 cgcggggcaga tcctgagca gtcgaatgc accagtttttcc cagaagacta tcctgagggcc 180  
 55 gaggaaatcc ccccgagggtt gattttccatc tacaacacgca ccagggttgcgtt gtcggagg 240  
 aaggcgaggcc ggagggccggc cgcctgcgttgc cgcggaggat gtcgttgcgtt gtcgttgcgtt 300  
 aaggagggtttt acaaaataqa catqccggcc ttcttccctt ccqaaaatgc catccccccc 360

5        actttctaca gaccctactt cagaattgtt cgatttgcgc ttcagcaat ggagaagaat 420  
 gcttccaatt tggtaaaagc agatgtcgc gtcttcgtt tgcaaaaaccc aaaaggccaga 480  
 gtgcctgaaac aacggattga gcttatcatc attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540  
 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600  
 ttcatgttaa ctgtatgtt tcatgtatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660  
 aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720  
 aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggttattt atggcacctc cacatatacc 780  
 agtggtgatc agaaaactat aaagtccact agaaaaaaa acagtggaa gacccacat 840  
 ctctctctaa tgttattgtcc ctccatcaga cttgagtcac aacagaccaa cccggcggaaag 900  
 10      aacgtgttt tggatgeggc ctattgttt agaaatgtgc aggataattt ctgcctacgt 960  
 ccactttaca ttgatattca gaggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020  
 tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtattttt ggagtccaga cactcagcac 1080  
 agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgttt tccttgctgc 1140  
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200  
 15      gaacagcttt ctaatatgtat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

20      <210> 48  
 <211> 1239  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25      <300>  
 <302> TGFbeta3  
 <310> XM007417

30      <400> 48  
 atgaagatgc acttgcaaa ggctctgggt gtcctggccc tgctgaactt tgccacggc 60  
 agcctcttc tgcacttgc caccacccgt gacttcggcc acatcaagaa gaagagggtg 120  
 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagcccccc tgagccaacg 180  
 gtgtatgaccc acgtccctca tcaggtctgt gcccatttaca acagcaccgg ggagctgctg 240  
 gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300  
 tatgccaaag aaatccatata attcgacatg atccaggggc tggcgagca caacgaactg 360  
 gctgtctgccc taaaaggaaat tacatccaaat gttttccgtc tcaatgtgc ctcagtggag 420  
 35      aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtcc caacccccc 480  
 tctaaggcga atgagcagag gatcgagcgc ttccagatcc ttccggcaga tgagcacatt 540  
 gccaaacacgc gcttatatcg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600  
 tcctttgtatc tcactgacac tggcggtgg tggcggttga gaagagatgc caacttaggt 660  
 ctagaaatca gcatttcgttccatgtc acctttcagc ccaatggaga tattctggaa 720  
 40      aacattcacg aggtgtatgg aatcaaattt aaaggcggtt acaatggaga tgaccatggc 780  
 cgtggagatc tggggcgctt caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaattctc 840  
 atgatgattc ccccacaccc gctcgacaaac ccggggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900  
 gctttggaca ccaattactg ctcccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcccccctc 960  
 tacattgact tccgacagga tctggctgg aagtgggtcc atgaacctaa ggctactat 1020  
 45      gccaacttct gctcaggccc ttgcccatac ctccgcgttgc cagacacaac ccacagcacg 1080  
 gtgtctggac tgcataacac tctgaaccctt gaagcatctg cctcgccctt ctgcgtgccc 1140  
 caggacctgg agccctgtac catctgtac tatgttggga ggacccccaat agtggagcag 1200  
 ctctccaaaca tgggtgtgaa gtctgtaaa tgtagctg 1239

50      <210> 49  
 <211> 1704  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55      <300>  
 <302> TGFbetaR2  
 <310> XM003094

60      <400> 49  
 atgggtcgccc ggctgctcag gggcctgtgg ccgcgtgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60  
 gccacacgca tcccacccgc cgttcagaag tcggtaata acgacatgtat agtcaactgac 120

	aacaacgggt	cagtcaagtt	tccacaactg	tgtaaaatttt	gtgtatgttag	attttccacc	180
	tgtgacaacc	agaaaatccctg	catgagcaac	tgcagcatca	cctccatctg	tgagaagcca	240
	caggaagtct	gtgtggctgt	atggagaaaag	aatgacgaga	acataaacact	agagacagg	300
	tgccatgacc	ccaagctccc	ctaccatgac	tttattctgg	aagatgctgc	ttctccaaag	360
5	tgcattatga	aggaaaaaaa	aaagcctgggt	gagacttct	tcatgtgttc	ctgttagctc	420
	gatgagtgca	atgacaacat	catcttctca	gaagaatata	acaccagcaa	tcctgacttg	480
	ttgcttagtca	tatttcaagt	gacaggcattc	agcctcttc	caccactggg	agttgccata	540
	tctgtcatca	tcatcttctca	ctgctaccgc	gttaaccggc	agcagaagct	gagttcaacc	600
10	tggaaaaccg	gcaagacgctg	gaagctcatg	gagttcagcg	agcactgtgc	catcatctcg	660
	gaagatgacc	gctctgacat	cagctccacg	tgtgccaaca	acatcaacca	caacacagag	720
	ctgctgcccc	tttagcttgg	caccctgggt	gggaaaggtc	gctttgtgta	ggtctataag	780
	gccaagctga	agcagaacac	ttcagagcag	tttgagacag	tggcagtc	gatctttccc	840
	tatgaggagt	atgccttgc	gaagacagag	aaggacatct	tctcagacat	caatctgaag	900
15	catgagaaca	tactccagtt	cctgacggct	gaggagcgg	agacggagtt	ggggaaacaa	960
	tactggctga	tcaccgcctt	ccacgccaag	ggcaacccat	aggagtacct	gacgcggcat	1020
	gtcatcagct	gggaggacat	gcgcaagctg	ggcagctccc	tcgccccggg	attgctcac	1080
	ctccacagtg	atcacactcc	atgtgggagg	cccaagatgc	ccatctgtca	cagggaccc	1140
	aagagctcca	atatcctcgt	gaagaacgac	ctaaccctgt	gcctgtgtga	ctttgggott	1200
20	tccctgcgtc	tggaccctac	tctgtctgt	gatgacctgg	ctaacagtgg	gcagggggga	1260
	actgcaagat	acatggctcc	agaagtccct	gaatccagga	tgaattttgg	gaatgttgag	1320
	tccttcaga	agaccgatgt	ctactccatg	gctctggc	tctgggaaat	gacatctcg	1380
	tgtaatgcag	tgggagaaggt	aaaagattat	gagcctccat	ttgggttccaa	gttgccggag	1440
	cacccctgt	tcgaaagcat	gaaggacaac	gtgttgagag	atcgaggccg	accagaaaatt	1500
25	cocagcttc	ggctcaacca	ccaggcattc	cagatgggt	gtgagacgtt	gactgagtg	1560
	tgggaccacg	acccagaggc	ccgtctcaca	gcccagtgt	ttgcagaaacg	cttcagtgag	1620
	ctggagcatc	tggacaggct	ctccggggagg	agctgctcg	aggagaagat	tcctgaagac	1680
	ggctccctaa	acactaccaa	atag				1704
30	<210> 50						
	<211> 609						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> TGFbeta3						
	<310> XM001924						
40	<400> 50						
	atgtctcatt	acaccattat	tgagaatatt	tgtcctaaag	atgaatctgt	aaaattctac	60
	agtcccaaga	gagtgcactt	tcctatcccg	caagctgaca	tggataagaa	gcgattcagc	120
	tttgtcttca	agcctgtctt	caacacctca	ctgctcttc	tacagtgtga	gctgacgctg	180
	tgtacgaaga	tggagaagca	ccccccagaag	ttgcctaagt	gtgtgcctcc	tgacgaagcc	240
	tgcacctcg	tggacgctc	gataatctgg	gccatgtatgc	agaataagaa	gacgttca	300
45	aaggcccccc	ctgtgtatcca	ccatgaagca	gaatctaaag	aaaaaggtcc	aagcatgaag	360
	gaaccaaatac	caattttcc	accaattttc	catggtctgg	acaccctaaac	cgtgatgggc	420
	attgcgtttt	cagcctttgt	gatcgaggac	ctccctgacgg	gggccttgg	gtacatctat	480
	ttcacacacag	gggagacagc	aggaaggcag	caagtccca	cctcccccgc	agcctcgaa	540
50	aacagcagtg	ctgcccacag	catcgccagc	acgcagagca	cgccttgctc	cagcagcagc	600
	acggccctag						609
55	<210> 51						
	<211> 3633						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
60	<300>						
	<302> EGFR						
	<310> X00588						
	<400> 51						

5	atgcgaccct ccgggacggc cggggcagcg ctcctggcgc tgctggctgc gctctgccc 60
	gcgagtccgg ctctggagga aaagaaaagt tgccaaggca cgagtaacaa gctcacgcag 120
	ttgggactt ttgaagatca ttttctcgc ctccagagga tgttcaataa ctgtgaggtg 180
	gtccttggga atttggaaat tacctatgtg cagaggaatt atgatcttc ctctttaaag 240
5	accatccagg aggtggctgg ttatgcctc attgcctca acacagtgg a gccaattcct 300
	ttggaaaacc tcgagatca cagaggaat atgtactaog aaaattctta tgcccttagca 360
	gtcttatcta actatgtgc aaataaaacc ggactgaagg agctgcccatt gagaattta 420
	cagaaatcc tgcattggcgc cgtgcgggtc agcaacaacc ctgcctgtg caacgtggag 480
	agcatccagt ggccggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggacttc 540
10	cagaaccacc tgggcagctg cccaaagtgt gatccaagct gtcggcaatgg gagctgctgg 600
	gggtcaggag aggagaactg ccagaaaactg accaaaatca tctgtgccc gcaagtgcctc 660
	gggcgctgcc gttggcaagtc ccccagtgtc tgctgcccaca accagtgtgc tgaggcgtc 720
	acaggcccc gggagagcga ctgcctggc tgccgcaat tccgagacga accacacgtgc 780
	aaggacaccc gccccccact catgtctac aacccacca cgtaccagat ggatgtgaac 840
15	cccgaggggca aatacagctt tggtgcacc tgctgtgaaga agtgcgtccca taattatgtg 900
	gtgacagatc acggctcgtg cgtccgagcc tggggggcc agcgtatga gatggaggaa 960
	gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcga gggccttgc gcaaaagtgtg taacggaata 1020
	ggtattgggtg aatttaaga ctcactctcc ataaatgcta cgaatattaa acacttcaaa 1080
20	aactgcaccc ccatcagttt cgcattccac atcctggccgg tggcatttag gggtgactcc 1140
	ttcacacata ctccctctt ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa 1200
	atcacagggt ttttgcgtat tcaggttgg cctgaaaaca ggacggaccc ccatgcctt 1260
	gagaacctag aaatcatacg cggcaggacc aagcaacatg gtcagtttc tcttgcagtc 1320
	gtcagcctga acataacatc cttggattt cgcctccatca aggagataag tgatggagat 1380
25	gtgataattt caggaaacaa aaatttgc tatgcaaaata caataaactg gaaaaaaactg 1440
	tttgggaccc cccgtcgaaa aacccaaattt ataagcaaca gaggtgaaaaa cagctgcaag 1500
	gccacaggcc aggtctgcca tgccttgc tccccccgagg gctgctgggg cccggagccc 1560
	aggactcgcc tctcttgcgaa taatgtcage cgaggcagg aatgcgttgc caagtgcag 1620
	cttctggagg gtgagccaag ggagttgtg gagaactctg agtgcataca gtgccaccca 1680
30	gagtgcctgc ctcaggccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740
	cagtgtgccc actacattga cggcccccac tgcgtcaaga cttggccggc aggagtcatg 1800
	ggagaaaaaca acaccctgtt ctggaaagtac gcagacgccc gccatgtgtg ccacctgtc 1860
	catccaaact gcacctacgg atgcactggg ccaggcttt aaggctgtcc aacgaatggg 1920
	cctaagatcc cgtccatcgc cactggatg gtgggggccc tccttgcgt gctgggtgt 1980
	gccctggggc tcggcctt catgcgaagg cggccacatcg ttcggaaagcg cacgctgcgg 2040
35	aggctgtcgc aggagagggc gcttggagc cttttacac ccagtggaga agctccaaac 2100
	caagctctt tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaagt gctgggtctc 2160
	ggtgcgttcg gcacgggtta taagggtc tggatcccag aagggtgagaa agttaaaaatt 2220
	cccgctgtca tcaaggaaattt aagagaagca acatctccga aagccaacaa gggaaatccctc 2280
	gatgaagctc acgtgtatgc cagctggac aaccccccacg tgcgtccct gctgggcatac 2340
40	tgccctcaccc ccaccgtgc actcatcacc cagctcatgc cttggctg cttccctggac 2400
	tatgtccggg aacacaaga caatattggc tcccaagtacc tgctcaactg gtgtgtgcag 2460
	atcgcaaagg gcatgacta cttggaggac cgtcgcttgc tgcaccgcga cttggcagcc 2520
	aggaacgtac tggtaaaac accgcagcat gtcaagatca cagattttgg gctggccaaa 2580
	ctgctgggtg cggaaagagaa agaataccat gcagaaggag gcaaaagtgc tatcaagtgg 2640
45	atggcattgg aatcaattt acacagaatc tataccacc agagtgtatgt ctggagctac 2700
	gggggtgaccg tttgggagtt gatgacccctt gatccaagc catatgcgg aatccctgccc 2760
	agcgagatct cctccatctt ggagaaaggaa gaaacgcctcc ctcagccacc catatgtacc 2820
	atcgatgtct acatgatcat ggtcaagtgc tggatgtatgc acgcagatag tgcgtccaaag 2880
	ttccgtgtatgt tgcattatca atttccaaa atggcccgag aaccccccacg ctacccgttc 2940
50	attcaggggg atgaaagaat gcatattgca agtcctacag actccaaactt ctaccgtgcc 3000
	ctgatggatg aagaagacat ggacgacgtg gtggatgcc acgagttaccc catccacac 3060
	caggccttct tcagcaggccc ctccacgtca cggactcccc tcctgagctc tctgagtgca 3120
	accagcaaca attccacccgt ggcttgcatt gatagaaatg ggctgcaaaat ctgtcccatc 3180
	aaggaagaca gtttgcgca gcgatcagcc tcagacccca caggccctt gactgaggac 3240
55	agcatagacg acaccccttccc cccagtgcctt gaatacataaa accagtccgt tcccaaaaagg 3300
	cccgctggct ctgtgcagaa tcctgtctat cacaatcgc ctctgaaacc cggcccccacg 3360
	agagacccac actaccaggaa ccccccacagc actgcagttgg gcaaccccgaa gtatctcaac 3420
	actgtccaggc ccacccgtgt caacagcaca ttgcacagcc ctgcctactg ggcccagaaa 3480
	ggcagccacc aaatttagcct ggacaaccctt gactaccaggc aggacttctt tcccaaggaa 3540
60	gcaagccaa atggcatctt taagggtctc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc 3600
	gcccacaaa gcaatgttattt tattggagca tga 3633

<210> 52  
 <211> 3768  
 <212> DNA  
 5 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> ERBB2  
 <310> NM004448  
  
 10 <400> 52  
 atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctccttcctcg ccctcttgcc ccccgagcc 60  
 gcgagcaccc aagtgtcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcgg 120  
 acccacctgg acatgtcccg ccacctctac cagggctgca aggtggtgc gggaaacctg 180  
 15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtcctcc tgcaggatat ccaggaggtg 240  
 cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300  
 attgtgcagc gcacccagct ctttggggac aactatgccc tggccgtgc agacaatgga 360  
 gacccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gccggagctg 420  
 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgcggaa ggaggggtct tgatccagcg gaaccccccag 480  
 ctctgttacc aggacacgtt ttgtggaaag gacatctcc acaagaacaa ccagctggct 540  
 ctcacactga tagacaccaa ccgtctcg ggctggggct gctggggaga gatgttgcgg 600  
 gatgttgcgg 660  
 20 gcccggctg gtggccctg caagggggca ctgcccactg actgtgcaca tgagcgtgt 720  
 gtcggccgt gcacggcccc caagggatct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780  
 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcaccc acaacacaga cacgtttgag 840  
 tccatgcccac atcccgaggg ccgggtatata ttccggccca gctgtgtgac tgccctgtcc 900  
 tacaactacc ttctacggc cgtgggatcc tgcaccctcg tctgccccct gcacaaccaa 960  
 gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tttggggatcttgc tttggggatcc 1020  
 gtgtgtatgg gtctggcat ggagcacttg tttggggatcc 1080  
 30 atccaggagt ttgctgtcgca caagaagatcc tttggggatcc 1140  
 tttgtatgggg acccaggctc caacactgtcc cctgcccacccatcc 1200  
 gagactctgg aagagatcac aggttacca cctgcccacccatcc 1260  
 gaccccgccg tcttcggaaa cctgcaagta tttggggatcc 1320  
 tactcgctga ccctgcggg gctggggatcc tttggggatcc 1380  
 35 ctggggcgtg gactggccct catccccatcc aacaccacccatcc 1440  
 ccctggggacc agctttcg gaaaccgcac tttggggatcc 1500  
 gaggacgagt gtgtggcgaa gggcctggcc tttggggatcc 1560  
 tgggggtcccg ggcccaacccaa gtgtgtcaac tttggggatcc 1620  
 40 gtggaggaat gcccggatct gcaaggggctc cccaggggatcc tttggggatcc 1680  
 ttggccgtcc accctgagtg tcagccccatcc aatggctcgatcc 1740  
 gctgaccagt gtgtggccgt tgccctactat aaggaccctc ccttctcgatcc 1800  
 cccaggggtg tgaaacctgca cctctctactat aatggccatct ggaagttcc 1860  
 gggccatggcc agccttgcac catcaactgca acccactctt gttggggact 1920  
 45 ggctggcccg ccggagcagag agggcccttccatcc tttggggatcc 1980  
 attctgtctg tctgggtctt ggggggtggc tttggggatcc 2040  
 aagatccggaa agtacacgtt gggggggatcc 2100  
 acaccttagcg gagcgatgtcc caaccaggcg 2160  
 aggaaggtga aggtgttgg atctggcgatcc tttggggatcc 2220  
 cctgtatgggg agaattgtgaa aattccatgttccatcc 2280  
 50 cccaaagccaa acaaagaaat ctttagacgaa gcatacgttccatcc 2340  
 tatgtctccc gccttctggg catctgccttccatcc 2400  
 atgcccctatg gctgccttccatcc 2460  
 gacctgttccatcc 2520  
 55 ctcgtacaca gggacttggc cgtcgccatcc 2580  
 attacagact tcgggttggc tcggctgttccatcc 2640  
 gggggcaagg tgccctatcaa gtggatggcg tttggggatcc 2700  
 caccaggatgttccatcc 2760  
 aaacccatccatcc 2820  
 60 ctgccccccatcc ccccccattgttccatcc 2880  
 attgactctgttccatcc 2940  
 agggacccccc atgcgtttgttccatcc 3000  
 gacagcacct tctaccgttccatcc 3060





<300>  
<302> FGF11  
<310> XM008660

5 <400> 56  
aatggcgccg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gagggtccgcg agcccgaaaa 60  
cagccggccg gtgtccggcgc agcggcgcgt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120  
gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaagggt ggcactgtgc gggggccgc cccgcggcc 180  
ggaccgcggc cccggagcctc agctcaaagg catcgtaacc aaactgttct gccgcccagg 240  
10 tttctacctc caggcgaatc ccgcacggaaatc catccaggaaatc accccagagg ataccagctc 300  
cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cccctgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360  
gctgggtcac tacatggca tgaatgtga gggactgctc tacagttcgc cccatttcac 420  
agctgagtgt cgcttaagg agtgtgttct tgagaattac tacgtccctgt acgcctctgc 480  
tctctaccgc cagcgtcggtt ctggccgggc ctggtaaccgc ggcctggaca aggaggccaa 540  
15 ggtcatgaag ggaaccggat taaagaagac caaggcagct gcccacttc tgcccaagct 600  
cctggagggtg gccatgtacc accggccttc tctccacagt gtcccccagg cctcccttc 660  
cagttccctt gccccctga 679

20 <210> 57  
<211> 732  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25 <300>  
<302> FGF12  
<310> NM021032

<400> 57  
atggctgcgg cgatagccag ctccctgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaaac 60  
agcgaccggag tgccggccctc caagcgccgc tccagccccca gcaaaagacgg ggcgtccctg 120  
tgcgagggc acgtccctcg ggtgttcagc aaagtgcgt tctgcagcg ggcgaagagg 180  
ccgggtggggc ggagaccaga accccagctc aaagggtt tgacaaggat attcagccag 240  
cagggataact tcctgcagat gcacccagat ggttaccattt atgggaccaa ggacgaaaac 300  
35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattcccc gtggggctgc gtgttagtggc catccaaggaa 360  
gtgaaggcttgc ctctctatgt ggcctatgtt ggtgaaggctt atctctacatg ttcatgtt 420  
ttcaactccat aatgcattt caaggaatct gtgtttggaaa atactatgtt gatctattct 480  
tccacactgtt accggccagca agaatcaggc cgagttgggt ttctggactt caataaaagaa 540  
ggtaaaatattt tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgttaccg 600  
40 aaaccttattt aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaatttgg agaaaaacaa 660  
ggcggttcaa ggaaaaggttc tggaaacacca accatgaatg gaggcaaagt tggaaatcaa 720  
gattcaacat ag 732

45 <210> 58  
<211> 738  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> FGF13  
<310> XM010269

<400> 58  
atggcgccgg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccccg cgagcgccgg 60  
aaatccaaacg cctgcaatgt tgtagcgc cccagcaag gcaagaccgg ctgcgacaaa 120  
aacaaggtaa atgtcttttc cccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag ggcgcagaaga 180  
agccaggagc ctcagcttaa gggatagttt accaagctt acagccgaca aggcttaccac 240  
ttgcagctgc aggccggatgg aaccattgtt ggcaccaaaat gtagggacacg cacttacact 300  
55 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctgcgtt ggggtggctt tccaaaggagt tccaaaccaag 360  
ctgtacttgg caatgaacacg tgagggttac ttgttacactt ccggaaatttt cacacccgtt 420  
tgccaaatca aagaatcaatgtt gtttggaaaat tattatgttca catatttcac aatgtatata 480

5 cgtcagcagc agtcagggccg agggtgttat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540  
aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagtcatt ttctgcctaa accactgaaa 600  
gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctccg atctggaagc 660  
gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgago 720  
cacaatgaat caacgtag 738

10 <210> 59  
<211> 624  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15 <300>  
<302> FGF16  
<310> NM003868

20 <400> 59  
atggcagagg tggggggcgt cttcgccctcc ttggactggg atctacacgg cttctccctcg 60  
tctctgggaa acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggccaa 120  
atcgagggga agctgcagcg tggctcaccc acagacttgc cccacctgaa ggggatcctg 180  
cggcggccgc agctctactg ccgcacccggc ttccacccctgg agatcttccc caacggcacg 240  
gtgcacggga cccgcccacga ccacagccgc ttccggaaatcc tggagtttat cagcctggct 300  
gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt accttagaat gaatgagcga 360  
ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggaa acagtttga 420  
25 gaaaacttgtt acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcgactc agagagacag 480  
tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggagg gatacaggac taaacgacac 540  
cagaaattca ctcactttt acccaggcct gtagatccctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600  
agagacctct ttcactatacg gtaa 624

30 <210> 60  
<211> 651  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35 <300>  
<302> FGF17  
<310> XM005316

40 <400> 60  
atgggagccg cccgcctgct gccccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60  
tgtcaaaactc agggggagaa tcaccgcctc cctaatttttta accagtacgt gagggaccag 120  
ggcgcctatga cgcaccagct gagcaggccgg cagatcccgcg agtaccaact ctacagccgg 180  
accagtggca agcactgtca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgcaccgc cgaggacggc 240  
45 aacaagtttgc ccaagctcat agtggagacg gacacgttttgc gcaagccgggt tcgcataaa 300  
ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagagg gcaagctcat cggaaagccc 360  
agcgggaaga gcaaaagactg cgtttcactg gagatcggtc tggagaacaa ctatacggcc 420  
ttccagaacg cccggcacca gggctgggtc atggccttca cgccgcagggg gccggcccccgc 480  
50 caggcttccc gcagccgcca gaaccacgcg gaggcccact tcatcaagcg cctctaccaa 540  
ggccagctgc ctttcccaa ccacgcccgg aagcagaagc agttcgagtt tggggctcc 600  
gccccccaccc gccggaccaa ggcacacgg cggccccagc ccctcacgtaa g 651

55 <210> 61  
<211> 624  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

60 <300>  
<302> FGF18  
<310> AF075292



<400> 64  
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctggggcgccc tggagggctt gggccagcag 60  
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctctgcgc ggggagcggc cgccgctgtc gggcgagcgc 120  
 5 agagagcgcgg cggagcggag cgcccgccgc gggccggggg ctgcgcagct gggcgcacctg 180  
 cacggcatcc tgcgcgcgg gcagctctat tgccgcacccg gcttccaccc tcagatccctg 240  
 cccgacggca gcgtgcaggc caccggcag gaccacagcc tcttcggat ctttgaattc 300  
 atcagtgtgg cagtggact ggtcgtatt agaggtgtgg acagttgtct ctatcttgg 360  
 10 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta ctccgaatg catctttag 420  
 ggcgcgttt aagagaactg gtataacacc tattcatata acatataataa acatggagac 480  
 actggccgc ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaaagaga tggcgccagg 540  
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagt 600  
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65  
 <211> 630  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF21  
 <310> XM009100

<400> 65  
 25 atggactcgg acgagacccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctgg 60  
 cttctgctgg gaggcctgca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120  
 gggggcccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgtat cccagcagac agaagccac 180  
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtgggg ggcgctgtg accagagccc cgaaagtctc 240  
 30 ctgcagctga aagcctgaa gccgggagtt attcaaattt tgggagtcaa gacatccagg 300  
 ttcctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccacttga ccctgaggcc 360  
 tgcagcttc gggagctgct tcttggggac ggatacaatg tttaccatgc cgaagccac 420  
 35 ggccctccgc tgcacccgtcc agggacaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480  
 ccagctcgct tccctgcact accaggccctg. ccccccgcac tcccgagcc accccgaaatc 540  
 ctggcccccc agccccccga tgggggtcc tggaccctc tgagcatgtt gggacccttc 600  
 cagggccgaa gccccagcta cgccctctga 630

<210> 66  
 <211> 513  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF22  
 45 <310> XM009271

<400> 66  
 atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgtgc tggcgccggc gccggacgcc 60  
 50 gcgccgaacc cggcgccgc ggggggaccc cgcaatcccgcc cgcacccatggc gggcgacgtg 120  
 cgctggccgc gcctcttcctc ctccactcactt ttcttcgtgc gctgtggatcc cggcgccgc 180  
 gtgcaggggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240  
 gtggggctcg tggtcatcaa agcagtgtcc tcaggctct acgtggccat gaaccgcgg 300  
 ggccgcctct acgggtcgcc actctacacc gtggactgca gtttccggga ggcgcaccc 360  
 55 gagaacggcc acaacacacta cgcctcactcg cgctggccgc gccgcggccca gcccacatgttc 420  
 ctggcgctgg acaggagggg gggggcccccgg ccaggcgcc ggcacccggcg gtaccaccc 480  
 tccggccact tccctgcctgt cctggctctcc tga 513

60 <210> 67  
 <211> 621  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<302> FGF9  
 <310> XM007105

<400> 70  
 5 gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcggtgtg caggatgcgg taccgtttgg 60  
 gaatgtgccg gtgtgccgg tggacagccc gttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120  
 cgaagcaggg gggctcccca ggggaccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180  
 tctcaggcgg aggcagctat actgcaggac tggatttca c ttagaaatct tcccaatgg 240  
 tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300  
 10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtggg ctctacctcg gnatgaatga 360  
 gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aacccaagag tgtgttattca gagaacagtt 420  
 cgaagaaaac tggtataata cgtactcatc aaacctataat aagcacgtgg acactggaaag 480  
 gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaaggacta ggactaaacg 540  
 gcaccagaaa ttacacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaag tacctgaact 600  
 15 gtataaggat attctaagcc aaagttga 628

<210> 71  
 <211> 2469  
 20 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGFR1  
 25 <310> NM000604

<400> 71  
 5 atgtggagct ggaagtgcct cctttctgg gctgtgtgg tcacagccac actctgcacc 60  
 gctaggccgt ccccgacccct gcctgaacaa gcccagccct ggggagccccc tggtaagtgc 120  
 30 gaggccttcc tggtccaccc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gccggacgat 180  
 gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa cccgacccgc 240  
 atcacagggg aggagggtgg a ggtgcaggac tccgtgccc cagactccgg cctctatgct 300  
 tgcttaacca gcagccctc gggcagtgac accaccta tctccgtcaa tggatcaggat 360  
 35 gctctccctc cctcggagga tggatgtat gatgtact cctccgtaga ggagaaagaa 420  
 acagataaaca cccaaacccaa ccgtatggcc gtagctccat attggacatc cccagaaaag 480  
 atgaaaaga aattgcattc agtggccgtt gccaacgacag tgaaggatcaa atgcccattcc 540  
 agtgggaccc cccaaacccac actgcgtgg ttggaaaaat gcaaaagatcaa acacccgtac 600  
 cacagaattt gaggctacaa ggtccgttat gcccaccttgg gcatcataat ggactctgtg 660  
 40 gtgcctctg acaaggccaa ctacaccttc attgtggaga atgagttacgg cagcatcaac 720  
 cacacatacc agtggatgt cgtggagccg tccctctacc gcccattcc gcaaggccagg 780  
 ttgcggccca acaaaacagt ggcctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840  
 agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900  
 gcccagaca acctgcctt gtcacatc ttggacttgg ttttacccggac 960  
 aaagagatgg aggtgttca ctttggaaat gtccctttt aggacccagg ggagtataacg 1020  
 45 tgcttggccg gtaactctat cggactctcc catcaactc catgggtgac cgttctggaa 1080  
 gcccctggaaag agggccggc agtgtatggcc tcgcctctgt acctggatg catcatctat 1140  
 tgcacaggggg ctttccat ctcctgcattt gttgggtcg tcatgtcta caagatgaag 1200  
 agtggatcca agaaggatgtt cttccacacg cagatggctg tgcacaaatc ggccaagac 1260  
 atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gtcacttca gtgcatttca gaactctggg 1320  
 50 gttttctgg ttccggccatc acggctctcc tccatgtggg cttccatgtc agcaggggtc 1380  
 tctgagtatg agcttcccgaa agaccctcg tggagctgc ctggggacag actggcttta 1440  
 gggaaacccc tgggagaggg ctgcatttggg caggtgggt tggcagaggc tatcgggctg 1500  
 gacaaggaca aacccaaacgg ttttggatgtt gtttggatgtt agatgttgg gtcggacgc 1560  
 acagagaaaag acttggatgtt ctttggatgtt gtttggatgtt gtttggatgtt gtttggatgtt 1620  
 55 cataagaata tcatcaaccc gttttggggcc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 1680  
 gtggagatgtt cttccaaaggcc caacccgtgg gttttggggcc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 1740  
 ctggaaatct gttttggggcc caacccgtgg gttttggggcc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 1800  
 gtgtccctgc cttccaaaggcc caacccgtgg gttttggggcc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 1860  
 60 caccggatgtt tggcggccatc acggctctcc tccatgtggg cttccatgtc agcaggggtc 1920  
 gactttggcc tcgcacggccatc acggctctcc tccatgtggg cttccatgtc agcaggggtc 1980  
 cgactgcctg tttttttttt gttttggggcc tgcacgcagg gttttggggcc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 2040  
 agtggatgtt gttttggggcc tgcacgcagg gttttggggcc tgcacgcagg atggccctt gtatgtcatc 2100

5	taccccggtg	tgcctgtgga	ggaacttttc	aagctgtga	aggagggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgtatgc	gggactgtcg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gaccacccctt	caagcagctg	gtggaaagacc	tggaccgcac	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagctt	2340
	cccgacaccc	ggagctctac	gtgtcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctggccgagg	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
20	<400> 72						
	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgcctgggcc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccg	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgtcg	tggggggct	180
	gagctgggtg	gccactggta	caaggagggc	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctgggggg	gccgcctaga	gattgccagc	tgcctaccc	aggatgctgg	ccgctaccc	300
	tgcctggcac	gaggctccat	gatcgtcttg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacactcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtccata	gggacactc	aataggcac	420
	agttacccccc	agcaaggcacc	ctactggaca	caccccccagc	gcatggagaa	gaaactgcac	480
	gcagtagacctg	cggggAACAC	cgtcaagttc	cgctgtccag	ctgcaggcaa	ccccacgc	540
	accatccgcgt	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgat	tggaggcatt	600
	cggctgcgc	atcagcaactg	gagtcgtcg	atggagagcg	tggtgc	ggaccgc	660
	acatacacctt	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgtctagat	720
	gtgctggaggc	ggtccccc	ccggccatc	ctgaggccg	ggctccccc	caacaccaca	780
	gcccgtgtgg	gcagcgcacgt	ggagctgtcg	tgcaagggt	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagccat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tggagccga	cggtttcccc	900
	atatgttcaag	tcctaaagac	tgcagacatc	aatacgctc	aggtggaggt	cctgtaccc	960
	cggaacgtgt	cagccgagga	cgccaggcgag	tacacctgc	tgcaggcaa	ttccatggc	1020
	ccttcctacc	agtctgcctg	gctcacgggt	ctgcccagg	aggaccccac	atggaccgc	1080
	gcagcgcccc	aggccaggtt	tacggacatc	atccgtac	cgtccggctc	cctggcctt	1140
	gctgtgtcc	tgctgtggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgctccacgg	ccggcacc	1200
	cggccgc	ccactgtgc	gaagctctcc	cgcttcc	tggccgaca	gttctccct	1260
	gagtcaaggct	cttccggca	gtcaagctca	tccctgtac	gaggcgtcg	tctctcc	1320
	agecgcccc	ccttgc	cgccctgtg	agtctagatc	tacccctc	cccaactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	gggtcttggg	aagccctat	gcgagggtg	ctttggcc	1440
	gttagtacgt	cagaggcc	tggatggac	cctggcc	ctgacca	cacgtctgt	1500
	ggccgtcaaga	tgc	caacgcctc	gacaaggacc	tggcc	gttctcg	1560
	atggagggtg	taa	caacgcctc	aagaacatc	tcaac	tgtgtctc	1620
	acccaggaag	ggccc	cg	gagtgc	ccaaagg	cctgcgg	1680
	ttcctgc	cccgg	cc	gac	ccgac	tcggag	1740
	gaggggc	tct	cc	ct	cc	ccgagg	1800
	cagtatctgg	atccc	at	ct	cc	cc	1860
	actgaggaca	atgt	gt	ttt	cc	tgtct	1920
	gactactata	agaaa	caac	gg	cc	cc	1980
	ttgtttgacc	gggt	acac	gg	cc	cc	2040
	gagatcttca	ccct	ca	ct	cc	cc	2100
	ctgctgc	agg	gg	cc	gg	ctg	2160
	ctgatgc	atgt	gt	cc	gg	tc	2220
	gaggcgtg	acaagg	ct	tct	gg	cc	2280
	ttcggaccct	att	gg	ttt	gg	cc	2340
	gtcttcagcc	acg	ac	cc	ttt	cc	2400
	ca	ca	cc	cc	cc	cc	2469

<210> 73  
<211> 1695  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> MT2MMP  
<310> D86331

10 <400> 73  
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtgaa agccaacctg 60  
cggcggcgtc ggaagcgcata cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120  
tttagcatcc agaactacac ggagaagttt ggctggtacc actcgatgga ggcggcgc 180  
aggcccttcc gctgtgtggg gcaggccacg cccctggctc tccaggaggt gcccctatgag 240

15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactcttgc ctctggctc 300  
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggcttc tggcccacgc ctattccct 360  
ggcccccggcc taggcggggg caccatttt gacgcagatg agccctggac ctctccagc 420  
actgacactgc atggaaacaa cctcttcctg gtggcagtgc atgagctggg ccacgcgctg 480  
gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540

20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600  
ccagacggtc agccacagcc taccaggcct ctccccactg tgacgccacg gcccggcaggc 660  
cgccctgacc accggccgccc ccggcctccc cagccaccac ccccagggtgg gaagccagag 720  
cgccccccaa agccggggccccc cccagtcacgg ccccgagccca cagagccggcc cgaccaggat 780  
ggcccccaaca tctgcgcacgg ggacttttgc acagtggcca tgcttcggg ggagatgttc 840

25 gtgttcaagg gccgcgtgggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgttctggaa caactatccc 900  
atgccccatcg ggcacttctg gctgtgtctg cccgggtgaca tcagtgctgc ctacgagcgc 960  
caagacggtc gttttgtctt ttcaaaagggt gaccgtact ggcttcttcg agaaagcgaac 1020  
ctggagcccg gctaccacca gccgctgacc agctatggcc tgggcattccc ctatgaccgc 1080  
attgacacggg ccatctggcgg ggagccacaca ggccacaccc tcttcttcca agaggacagg 1140

30 tactggcgct tcaacgcgaga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccattcgt 1200  
gtctggcagg ggatccctgc ctccctaaaa ggggccttc tgagcaatga cgcagccctac 1260  
acctacttct acaaggccac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gccgatggag 1320  
cccggttacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggc gccaggagca ctggagccca 1380  
ggccccccat gggccgacgt ggccggccgg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440

35 gggggccgaca ggcgcagggg cgcacgtgggg gatggggatg gggactttgg gggccggggc 1500  
aacaaggaca ggggcagccg cgtgtgtgtc cagatggggg aggtggcacc gacgggtgaac 1560  
gtgggtatgg tgctgggtcc actgtgtctg ctgtctgcg tcctgggcct cacctacgcg 1620  
ctgggtcaga tgcagcgcaca gggtgccca cgtgtccctgc ttactgcaa ggcgtcgctg 1680  
caggagtggg tctga 1695

40 <210> 74  
<211> 1824  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45 <300>  
<302> MT3MMP  
<310> D85511

50 <400> 74  
atgatcttac tcacattcag cactggaaaga cggttggatt tcgtgcata ttcgggggtg 60  
tttttcttgc aaaccttgc ttggatttttata tttgtctacag tctgcggaaac ggagcagttat 120  
ttcaatgtgg aggtttgtt acaaaaatgc ggctacccctc caccgactga ccccaatg 180

55 tcagtgctgc gctctgcaga gaccatcgac tctgccttag ctgcctatgc gcagttctat 240  
ggcattaaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaatg actggatgaa gaagccccga 300  
tgccgtgtac ctgaccacac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360  
gcattgtacac gacacaaatg gcacgcacaa caccatctt acagttaaa gacgttaact 420  
ccaaaatgtt gacacccatg gactcgatgg gctattcggc gtgccttgc tttgtggc 480

60 aatgttaactc ctctgcattt tttgtctat ggtttccatg gggacagctc tccctttgtat 540  
gatgtggata taaccattat tttgtctat ggtttccatg gggacagctc tccctttgtat 600  
ggagaggggag gatgtggc acatgcctac ttccctggac caggaatttgg aggagatacc 660

5 cattttgact cagatgagcc atggacacta gaaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720  
 tttctttag cagtccatga actggacat gctctggat tggagcatc caatgacccc 780  
 actgcccata tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actaccta 840  
 gatgatttac agggcatcca gaagatataat gttccacctg acaagattcc tccacctaca 900  
 10 agacctctac cgacagtgc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960  
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccg agccaaaccc 1020  
 aacatctgtg atggaaactt taacactcta gctattctt gtcgtgagat gtttgggg 1080  
 aaggaccagt gttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140  
 attacttaat tctggcgggg cttgcctcct agtacgtatc cagtttatga aaatagcgac 1200  
 15 gggaaatttt gtttctttaa aggttaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260  
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggtattgtat 1320  
 tcagccattt ggtggggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaaggaga cagatattgg 1380  
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctata ccaagccaaat cacagtctgg 1440  
 aaaggatcc ctgaaatctcc tcaggggaca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500  
 20 ttctacaaag gaaaggatc ttggaaattt aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560  
 tattcaatgg ccattcctaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620  
 gaaggacaca gcccaccaga tgatgttagac attgtcatca aactggacaa cacagccago 1680  
 actgtgaaag ccatagctat tgcatttccc tgcatttgg ccttatgcct ccttggattt 1740  
 gtttacactg tggccatgtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800  
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 75  
 <211> 1818  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

30 <300>  
 <302> MT4MMP  
 <310> AB021225

35 <400> 75  
 atgcggggcc ggcgcagcccg gggacccggc cggccgcccc cagggcccg actctcgccg 60  
 ctggcgctgc tgccgctgcc gctgctgtc ctgtcgccg tggggaccc cgggggctgc 120  
 gccgcgcccc aaccgcgcg ggcgcgcgag gacccatggc tggggatgg gttggctaagc 180  
 aggttccggg acctggccccc ggctgacccccc acaacaggcc agctgcacac gcaagaggag 240  
 ctgtctaaagg cccatcacacg catcgacgg tttggggcc tggagccac cgccatcccg 300  
 gacggggcca ccctggccct gatggaaacc ccacgctgtt ccctggccaga cctccctgtc 360  
 ctgacccagg ctgcgcaggag acgcaggctt ccagccccca ccaagtggaa caagaggAAC 420  
 ctgtcggtgg gggtccggac gttccacgg gactcaccac tggggcacga cacggcggt 480  
 gcaactcatgt actacgcctt caaggtctgg agcgacattt cgccctgtt cttccacgag 540  
 gtggccggca gcaccgcga catccagatc gacttctcca aggccacca taacgcacggc 600  
 tacccttcg acgccccggc gcaccgtgcc cacgccttcc tcccccggcca ccaccacacc 660  
 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag ggctggacct tccgctccctt ggtatggccac 720  
 45 gggatggacc tggggatggcgttggccatgttggcc acgcatttgg gttaaaggccat 780  
 gtggcccgctg cacactccat catgcggcccg tactaccagg gcccgggggg tgaccggctg 840  
 cgtacgggc tccccctacga ggacaagggtt cgcgtctggc agctgtacgg tttgggggg 900  
 tctgtgtctc ccacggccga gcccggaggat cctccctgtc tgccggagcc cccagacaaac 960  
 cggcccgacg cccggcccgaa gaaaggccatgttggccatgttggcc acgcactca ctttgcacggc 1020  
 50 gtggcccgaga tccgggggtga agtttcttc ttcaaaggac agtacttctg gcccgtacgc 1080  
 cgggacccggc acctgggttc cctgcacccgc gcacagatgc accgccttctg gccccggctg 1140  
 cccgtgcacc tggacagcgt ggacgcgcgt tacgacgcga ccacgcacca caagatgtc 1200  
 ttctttaaag gagacaggtt ctgggtgtt aaggacaata acgttagagga aggataccgg 1260  
 cggcccgatct ccgacttcacg cccctccgtt ggcggcatcg acgcgtccctt ctccctggggcc 1320  
 55 cacaatgaca ggacttattt tttaaggac cagctgtact ggcgcctacga tgaccacacg 1380  
 aggcacatgg accccggtt ccccgccccag agcccccgtt ggagggggtt ccccgacccg 1440  
 ctggacacgcg ccatgcgtt gtcggacgggt gccttctact tcttcgtt ccaggatgtac 1500  
 tggaaaggatgc tggatggccgatgttggggatgc acccacatgc caccggccccgg 1560  
 gactggctgg tttgtggaga ctcacaggcc gatggatctg tggctgggg cgtggacccgc 1620  
 60 gcaagggggc cccgcgcggcc tccaggacaa catgaccaga gcccgtccga ggacgggttac 1680  
 gaggtctgtt catgcacccctc tggggcatcc tctccccccgg gggccccagg cccactgttgc 1740  
 gctgccacca tgctgtgtt gtcggccca ctgtcaccacg gcccctgtt gacagccggcc 1800

caggccctga cgctatga

1818

5                   <210> 76  
 <211> 1938  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10                  <300>  
 <302> MT5MMP  
 <310> AB021227

15                  <400> 76  
 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcg cgggggcccgc cgccggccgcc gccggccgccc 60  
 ggcaggccc cgcgctggag ccgcgtggcg gtccctggc ggctgctgct gctgctgctg 120  
 cccgcgtct gtcgcctccc gggccgcgc cgggcggcg cggcgccgc gggggcagg 180  
 aacccggcag cggtgccgt ggcgtggcg cgggcggacg aggcggaggg gccttcgccc 240  
 gggcagaact gttaaagtc ctatggctat ctgccttcct atgactcaacg ggcacatctgcg 300  
 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360  
 20                  ccggtcaccg gtgtgttgg a tagacaacg atcgagtgg tgaagaaacc ccgatgtgg 420  
 gtcctgtatc acccccaactt aagccgtagg cggagaaaaca agcgctatgc cctgactgg 480  
 cagaagtgg a gcaaaaaca catcacatc acgttacaca actataccc aaaagtgg 540  
 gagtagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tggcggagaa ggtgacccca 600  
 ctgacccctt aagagggtcc ataccatgag atcaaaatgg accggaaaggg ggcagacatc 660  
 25                  atgatctttt ttgcctctgg ttccatggc gacagctccc catttgcattt gaaagggg 720  
 ttctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacccca cttgactcc 780  
 gatgagccat ggacgctagg aaacgcacaa catgacggga acgacactt cttggggct 840  
 gtcgtgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca ggcaccccg cgccatcatg 900  
 gccccttctt accagtacat ggagacgcac aacttcaacg tgccccaggaa cgatctccag 960  
 30                  ggcatccaga agatctatgg a ccccaagcc gaggctctgg agcccacaag gcaactccct 1020  
 acactccccc tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccgagg 1080  
 cccctcgcc cgccctcgcc ggacggccca tccacaccagg gcaccaaacc caacatctgt 1140  
 gacggcaact tcaacacagt ggcctcttcc cggggcgaga tggggatgg ttaaggatcgc 1200  
 ttgttctggc gtctgcgcaaa taacggatgg caggagggtt accccatgca gatcgagcag 1260  
 35                  ttctggaaagg gcctgcctgc ccgcacatcgac gacgcctatg aaaggccga tgggagattt 1320  
 gtcttcttca aagggtacaa gtatgggtt ttaaggagg tgacgggatgg gctgggtac 1380  
 ccccacagcc tggggagct gggcagctgt ttgccccgtt aaggcattga cacagctctg 1440  
 cgctgggaac ctgtggccaa gacctacttt ttcaaaaggcg agcggactgt ggcctacagc 1500  
 gaggagcgcc gggccacggc ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtt gaagggcatc 1560  
 40                  ccacaggctc cccaaaggagc ttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620  
 ggccggact actggaaatt tgacaaccag aaactgagcg tggaggccagg ctacccgcgc 1680  
 aacatctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggaggccgc gaaggagcgg 1740  
 cgctggcccc aggacgcacgt ggacatcatg gtgaccatca acgtatgtcc gggctccgtt 1800  
 aaccccgatgg ccgtggatcat cccctgcattt ctgtccctt gcatcttgcgtt gctggatctac 1860  
 45                  accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagccctt tcacctacta taagccggca 1920  
 gtccaggaaat ggggtgtt 1938

50                  <210> 77  
 <211> 1689  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55                  <300>  
 <302> MT6MMP  
 <310> AJ27137

60                  <400> 77  
 atgcggctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgctggcacc gcccgcgcgc 60  
 gccccgaaac cctcggcgca ggacgtggac ctggcgctgg actggctgac tcgctatgg 120  
 tacctgcccgc caccggccccc tggccaggcc cagctgcaga gcccgtggaa gttgcgcgtt 180  
 gccatcaaaac tcatgcacag gttgcggggg ctgcgggaga cggccgcgtt ggacccagg 240

acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccgctgc	tccctgcctg	acgtgcgtgg	ggtggcgggg	300	
ctggtcaggg	ggcgctcgccg	gtacgctctg	agcggcagcg	tgtggaaagaa	gcgaaccctg	360	
acatggaggg	tacgttccct	cccccagagc	cccccagctga	gccaggagac	cgtgcggggtc	420	
ctcatgagct	atgcctgtat	ggccctgggc	atggagtcag	gcctcacatt	tcatgaggtg	480	
5	gatccccccc	aggggcagga	gccccacatc	ctcatcgact	ttgccccgc	cttccaccag	540
gacagctacc	ccttcgacgg	gttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ccctggggag	600	
caccccatct	ccggggacac	tcactttgac	gatgaggaga	cctggacttt	tgggtcaaaa	660	
gacggcgagg	ggaccgacac	gtttgccgtg	gctgtccatg	agtttggcca	cgcccctggc	720	
ctggggcact	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccaggg	tccggtgccc	780	
10	gaccctgaca	agtaccgcct	gtctcaggat	gaccgcgtat	gcctgcagca	actctatggg	840
aaggcgcccc	aaacccata	tgacaagccc	acaaggaaac	ccctggctcc	tccgccccag	900	
cccccgccct	ccccccacaca	cagcccatcc	ttccccatcc	ctgatcgat	tgagggcaat	960	
tttgacgcca	tcgccaacat	ccgaggggaa	acttttcttct	tcaaaggccc	ctgggtctgg	1020	
15	cgccctcagc	cctccggaca	gctgggtgtc	ccgcgaccccg	cacggctgca	ccgcttctgg	1080
gaggggctgc	ccggcccaaggt	gagggtgtg	caggccgcct	atgctcgca	ccgagacggc	1140	
cgaatcctcc	tcttttagcgg	gccccagttc	ttgggtgttc	aggaccggca	gtggggggc	1200	
ggggcgcggc	cgctcacgg	gctggggctg	cccccgggag	aggaggtgga	cggcgtgttc	1260	
tcgtggccac	agaacgggaa	gacctacctg	gtccggggcc	ggcagtaactg	gcgcgtacgac	1320	
gaggccggcg	cgcgccggga	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagctctg	ggaaggcgcg	1380	
20	ccccccctcc	ctgacgatgt	caccgtcage	aacgcaggat	acacctactt	cttcaaggcc	1440
gcccactact	ggcgcttccc	caagaacagc	atcaagaccg	agccggacgc	cccccagccc	1500	
atggggccca	actggctgga	ctgccccgcc	ccgagctctg	gtccccggc	cccccaggccc	1560	
cccaaagcga	cccccggtgc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagactaa	ccaggccgc	1620	
ggacgttggc	ctgctccat	cccgtgctc	ctcttgcccc	tgctgggtgg	gggtgttagcc	1680	
25	tcccgctga					1689	

<210>	78						
<211>	1749						
30	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
<300>							
<302>	MTMMP						
35	<310> X90925						
<400>	78						
atgtctcccg	ccccaaagacc	ctccctgtgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcgccacc	60	
gcgcctcgct	ccctcggtc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120	
40	caatatggct	acctgcctcc	cggggaccta	cgtacccaca	cacagcgctc	accccagtca	180
ctctcagcgg	ccatcgctgc	catcgagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240	
gatcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtttggg	300	
gctgagatca	aggccaatgt	tcgaaggaag	cgctacgcca	tccagggtct	caaatggcaa	360	
cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccca	aggtggcga	gtatgccaca	420	
45	tacgaggcga	ttcgcaaggc	gttccgcgtg	ttggagagtg	ccacaccat	gcgcgttccgc	480
gagggtccct	atgccttacat	ccgtggggggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540	
tttgcggagg	gttccatgg	cgacacgc	cccttcgtat	gtgaggggcg	cttcctggcc	600	
catgcctact	tcccgaggccc	caacatggta	ggagacacccc	acttttactc	tggcggccct	660	
50	ttgactgtca	ggaatggaga	tctgaatggta	aatgacatct	tcctgggtgg	tgtgcacgag	720
ctggggccatg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgacccct	cgccatcat	ggcacccctt	780	
taccagtgg	tggacacgg	gaatttgtg	ctgccccgatg	atgaccggc	gggcacccag	840	
caactttatg	gggggtggatc	agggttcccc	accaagatgc	ccctctaacc	caggactacc	900	
tcccgccctt	ctgttcctga	taaaccctaaa	aacccaccc	atggggccaa	catctgtgac	960	
55	gggaactttg	acaccgtggc	catgtccga	ggggagatgt	ttgtctcaa	ggagcgctgg	1020
ttctggcgccg	tgaggaataa	ccaaagtatg	gatggatacc	caatgcccatt	tggccagttc	1080	
tggcgccggc	tgcctcgctc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgatc	1140	
ttcttcaaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatggggcgt	ccctggaaacc	tggctacccc	1200	
aagcacatta	aggactgggg	ccgggggtcg	cttaccgcac	agattgtatc	tgtcttcttc	1260	
60	tggatgccc	atggaaagac	ctacttcttc	ctgtggaaaca	agtaactaccg	tttcaacgaa	1320
gagctcagg	cagtggatag	cgagttccccc	aagaacatca	aagtctggga	aggatccct	1380	
gagctctccca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440	
aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagcc	1500	

5 ggcctgggg actggatggg ctgcccacatcg ggaggccggc cggatgggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gccccggcgt gagcggcgct 1620  
 gccgtgtgc tgcccgtgtc gctgtgtcct ctgggtgtgg cggtggccct tgcagtcttc 1680  
 ttcttcagac gccatggac ccccaaggcga ctgtctact gccagcgttc cctgtctggac 1740  
 aaggctctga 1749

10 <210> 79  
 <211> 744  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> FGF1  
 <310> XM003647

20 <400> 79  
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgcattt cgcggaaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60  
 tgggacccggc cgtctgcacatcg caggaggcgcc agcagccccca gcaaggaaaccg cgggctctgc 120  
 aacggcaacc ttggatcttccaaa gtgcgcattt tcggcctcaa gaagcgcagg 180  
 ttgcggcgcc aagatccccca gctcaagggtt atagtgcacca ggttatattt caggcaaggc 240  
 tactacttgc aatgcaccccgatggagctt ctcgtggaa ccaaggatgacagactaat 300  
 tctacactct tcaacctcat accagtgggatctacgtgtt ttgcacatcca gggagtgaaa 360  
 acagggttgt atatacgccat gaatggagaa ggttacctt acccatcaga actttttacc 420  
 cctgaatgca agtttaaaga atctgtttt gaaaattattt atgtaatcta ctcatccatg 480  
 ttgtacagac aacaggaatcttggtagagcc ttgtttttgg gattaaataaa ggaaggggcaa 540  
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaaacc aaaccagcag ctcatttctt acccaagccaa 600  
 ttggaaagtgtt ccatgttaccatgttggatgttgggaaac ggtcccgaaag 660  
 cctgggggtga cgccaaagtaa aagcacaagt gctgtctgcaatataatggaggcaaaacca 720  
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

35 <210> 80  
 <211> 468  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

40 <300>  
 <302> FGF2  
 <310> NM002006

45 <400> 80  
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gcctgcccaggatggcgccagcggcgcc 60  
 tttccggcccg gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120  
 ctgcgcattcc accccgcacgg ccgagtttgc ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180  
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaacc 240  
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaatgttactggctt ctaaatgtgt tacggatgg 300  
 tttttttttttt ttgaacgattt ggaatctaat aactacaata cttaccggc aaggaaataac 360  
 accagttggatgttggact gaaacgaact gggcagtataaacttggatc caaaaacagga 420  
 50 cctggggcaga aagctataact ttttcttccatgtctgcta agagctga 468

55 <210> 81  
 <211> 756  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> FGF23  
 <310> NM020638

65 <400> 81

atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgcgccttgc gcagcgtctg cagcatgagc 60  
 gtcttcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgcctcggt ccagctgggg tggcctgatc 120  
 cacctgtaca cagccacage caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180  
 gtggatggcg caccatccatca gaccatctac agtgcctgtga tgatcagatc agaggatgct 240  
 5 ggctttgtgg tgattacagg tgcgtatgagc agaagatacc tctgcatttga tttcagagggc 300  
 aacatttttgc gatcacacta ttgcaccccg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360  
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagatcact tcctgggtcg tctggccgg 420  
 gcgaagagag ctttcctgtcc aggcatttgc acacccctgt actccctgtt cctgtcccg 480  
 10 aggaacgaga tcccccttaat tcacttcaac accccccatac cacggcggca caccggagc 540  
 gcccggggacg actcggagcg ggacccctg aacgtgtga agccccggc cccgatgacc 600  
 cccggcccccgg ctttcctgttc acaggagctc ccgagcggcc aggacaacag cccgatggcc 660  
 agtacccat taggggttgc cagggggcggt cgagttaaca cgcacgctgg gggacgggc 720  
 ccggaaggctt cccggccctt cgccaagttt atctag 756

15 <210> 82  
 <211> 720  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF3  
 <310> NM005247

25 <400> 82  
 atggggctaa tctggctgtc actgctcagc ctgcgtggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60  
 cctggggcgc ggttgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg ggcgttacga gcaccttggc 120  
 gggcgcccccc ggcgcgcggc gcttactgc gccacgaatg accacccatca gctgcaccccg 180  
 30 agcggccgcg tcaacggcgatc cttggagaac agcgcctaca gtatggatg gataacggca 240  
 gtggaggtgg gcattgtggc catcagggtt ctcttctcg ggcgttaccc ggccatgaac 300  
 aagaggggac gactctatgc ttgcggacac tacagcggcg agtgcgagtt tttggagcgg 360  
 atccacgagc tgggtataaa tacgtatgcc tccgggtgtt accggacggt gtctagtacg 420  
 cctggggcccccc gccggcggcc cagcggcgag agactgtgtt acgtgtctgtt gaaacggcaag 480  
 35 ggcggcccccc gcaggggctt caagaccggc cgcacacaga agtccctccctt gtccctgccc 540  
 cgcgtgtgg accacagggc ccacggatg tgcggcggc tacagagtgg gctggccaga 600  
 cccctgtta aggggggttca gcccggacgg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660  
 gagcccttc acgttcagggc ttgcggactg ggctcccgatc tggaggccag tgcgcacttag 720

40 <210> 83  
 <211> 807  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <300>  
 <302> FGF5  
 <310> NM004464

<400> 83

50 atgagttgtt ctttccttcctt cttcccttc ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggc 60  
 cacggggaga agcgtctcg ccccaaaggaa caacccggac cgcgtccac tgataggaac 120  
 cctataggctt ccagcagcag acagagcgc agtagcgta tgcgttccctt ttctgcctcc 180  
 tcctcccccg cagtttcctt gggcagccaa ggaagtggct tggaggcagag cagtttccag 240  
 tggagccccctt cggggcggccg gaccggcgc ctctactgca gagtggccat cggtttccat 300  
 55 ctgcagatctt acccggtatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gtaagtgtt 360  
 ttggaaatattt ttgcgtgttc tcaggggattt gtaggaatac gaggagttt cagcaacaaa 420  
 ttttttagcgtt tgcacaaaaa agggaaaactc catgcaatgtt ccaagttcac agatgactgc 480  
 aaggccgggg agcgttttca agaaaaatgc tataactat atgcctcagc aatacataga 540  
 actggaaaaaa cagggcggga gtggatgtt gcccgttataa aaagaggaaa agccaaacga 600  
 60 ggggtgcagcc cccgggtttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660  
 cagtcggagc agccagaact ttcttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccaccc 720  
 agcccttatca agtcaaaatgc tcccccttcgc gacccctcgatc aaaatccatca ctcagtgaaa 780

tacagactca agtttcgcctt tggataa

807

5 <210> 84  
 <211> 649  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <300>  
 <302> FGF8  
 <310> NM006119

15 <400> 84  
 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60  
 caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgttag ggagcagagc 120  
 ctggtgcacgg atcagcttag cccggccctc atccggaccc accaactcta cagccgcacc 180  
 agccggaaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcatac acgccatggc agaggacggc 240  
 gacccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgc 300  
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcata aacaagaagg ggaagctgtat cgccaagagc 360  
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgttccacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420  
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggatc atggccctca cccgcaaggg cccggccccgc 480  
 aagggctcca agacgcggca gcaccaggcgt gaggtccact tcatgaagcg gtcgccccgg 540  
 ggcaccacaca ccaccggagca gagctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600  
 cgccgcctgc gccggcagcca gaggacttgg gccccggaaac cccgatagg 649

25 <210> 85  
 <211> 2466  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

30 <300>  
 <302> FGFR2  
 <310> NM000141

35 <400> 85  
 atggtcagct ggggtcggtt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60  
 gcccggccct ctttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120  
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc cagggggatc gctagagggt 180  
 40 cgctgcctgt taaaagatgc cccgtgtatc agttggacta agatgggggt gcacttgggg 240  
 ccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgcaga taaaggcgca caccgcctaga 300  
 gactccggcc tctatgttt tactgcccgtt aggactgttag acagtggaaac ttggtaacttc 360  
 atggtaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgtat aggatggacac cgatggtgcg 420  
 gaagattttgc tcaatgtggaa cagtaacaac aagagggcac catactggac caacacagaa 480  
 45 aagatggaaa agccgcctca tgctgtgcct gcccggcaaca ctgtcaatgt tcgctgcctca 540  
 gccgggggaa acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acggggaaagg gtttaagcg 600  
 gacatcgca ttggagggtt caaggtacga aaccaggact ggagccatc tatggaaaagt 660  
 gtggccat ctgacaaggaa aatttataacc tttgtgggtt agaataataa cgggtccatc 720  
 aatcacacgt accaccttgg aatgttttttgc tttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780  
 50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagttgt ctgcaagggtt 840  
 tacagtgtatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacttggaaaagaaa cggcactaaa 900  
 tacggccccc acgggcgtgcc ctacctcaag gttctcaagg ccggccgtgt taacaccacg 960  
 gacaaagaga ttgagggttctt ctatattcgg aatgttaactt ttgaggacgc tggggaaat 1020  
 acgtgtttgg cgggtatattc tattgggata tcctttact ctgcgtgggtt gacagttctg 1080  
 55 ccacgcctg gaagagaaaa ggagattaca gttcccccag actacctggaa gatagccattt 1140  
 tactgcatac ggggtttttt aatgcctgtt atgggtttaa cagtcatcctt gtggccat 1200  
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccggccgg ctgtgcacaa gctgaccaaa 1260  
 ctatcccccc tggcggagaca ggttaacagtt tcggctgttgggtt ccagtcctc catgaactcc 1320  
 aacaccccgcc tggtgaggat aacaacacgc ctcttcttcaa cggcagacac ccccatgtct 1380  
 60 gcagggggtct ccgagttatga acttccagag gacccaaaat gggagttcc aagagataag 1440  
 ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttggc aagtggtcat ggcggaaagca 1500  
 gtgggaatttgc acaaagacaa gcccaggag gccgtaccc gtcggctgttggccat 1560

	gatgtatgcc a cagagaaaaga cctttctgt ctgggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
	atggggaaac acaagaatata cataaaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
	tatgtcatag ttgagttatgc ctctaaaggc aacctccgag aataacctccg agcccccggagg 1740
5	ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgacccctc 1800
	aaggacttgg tgcgtatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagttactt ggcttcccaa 1860
	aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgtatg 1920
	aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
10	accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgttga tagagtatac 2040
	actcatcaga gtgtatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cacttttaggg 2100
	ggctcgccct acccaggat tccctgtggag gaactttta agctgtgaa ggaaggacac 2160
	agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgtatg ggactgttgg 2220
	catgcagtgc cctcccaagag accaacgttc aagcagttgg tagaaagactt ggatcgaatt 2280
	ctcactctca caaccaatga ggaataacttg gacctcaggg aacctctcga acagtattca 2340
15	cctagttacc ctgacacaag aagtcttgc tcttcaggag atgatctgt ttttctcca 2400
	gaccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
	acatga 2466

20 <210> 86  
 <211> 2421  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25 <300>  
 <302> FGFR3  
 <310> NM000142

	<400> 86
	atgggcgcggc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcggt ggccggcgcc 60
30	tcctcgagt ctttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtccccggc 120
	ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttccggcagcg gggatgtctgt ggagctgagc 180
	tgtccccccgc cccgggggtgg tcccattgggg cccactgtct gggtaagga tggcacagg 240
	ctggtgcctc cggagcgtgt cctgggtgggg ccccagcggc tgcaggtgtc gaatgcctcc 300
35	cacgaggact cccggggccta cagctggccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
	ttcagtgtgc gggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
	gctgaggaca caggtgttggc cacaggggcc ccttactgga cacggcccgca gcgatggac 480
	aagaagctgc tggccgtgcc ggccccaac accgtccgtc tccgctgccc agccgctggc 540
	aaccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccggcgg cgagcaccgc 600
40	attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtgtgtccc 660
	tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat cccgcagacg 720
	tacacgctgg acgtgttggc ggcgtccccc caccggccca tcctgcaggc ggggctgccc 780
	gcacaaccaga cggcggtgtc gggcagcgc gttggagttt actgcaaggt gtacagtgtac 840
	gcacagcccc acatccagtg gtctaagcac gttggaggtga acggcagcaa ggtggggccc 900
45	gacggcacac ctcacgttac cgtgtcataag acggcggggcg ctaacaccac cgacaaggag 960
	ctagagggtt ctccttgc acaactgcacc ttggagacg cggggggatg cacttcgtct 1020
	gcccccaatt ctattgggtt ttctcatcact tctgcgtggc tgggtgtgtc gccagccgag 1080
	gaggagctgg tggagggtga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatctt cagctacggg 1140
	gtgggcttct tcctgttcat cctgggtggc gccgtgtgtc cgctctgcgg cctgcgcagc 1200
50	ccccccaaga aaggccttggg ctccccaccat gtgcacaaga tctcccgctt cccgctcaag 1260
	cgacagggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatac 1320
	gcaaggctgt cctcaggggg gggccccacg ctggccaatg tctcccgatc cgagctgcct 1380
	gccgaccccc aatggggact gtctcgccg cggctgaccc tgggcaagcc ccttggggag 1440
	ggctgtttcg gccaggtgtt catggcggag gccatcggca ttgacaagga cccggccgc 1500
55	aaggcctgtca ccgtagccgt gaagatgtcg aaagacgtg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
	gaccctgggtt ctgagatggc gatgtatggc atgatcggtt aacacaaaaa catcatcaac 1620
	ctgtctggcg cctgcacgc gggggggccc ctgtacgtgc tgggtggatg cgccggccaa 1680
	ggttaacctgc gggagtttctt gggggcggcgg cggggccccc gcctggacta ctccttcgac 1740
	acctgcaagc cggccggagga gcaactcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgccttaccag 1800
60	gtggcccccggg gcatggatg cttggcctcc cagaagtgtc tccacaggaa cctggctgccc 1860
	cgcaatgtgc tggtgaccgc ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccg 1920
	gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgccc cgtgaagtgg 1980
	atggcgcctg aggcccttgc tgaccgagtc tacactcacc agagtgtacgt ctggtcctt 2040

gggttcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtacccccc catccctgtg 2100  
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagccgc caactgcaca 2160  
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtgc tggcatccg cgcctccca gaggcccacc 2220  
 ttcaaggcgc tggtggagga cctggaccgt gtccttaccc tgacgtccac cgacgactac 2280  
 5 ctggacctgt cggcgcttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac ccccagctcc 2340  
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgccccggc cccacccaggc 2400  
 agtggggct cgccggacgtg a 2421

10 <210> 87  
 <211> 2102  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> HGF  
 <310> E08541

20 <400> 87  
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaaata caattcatga attaaaaaaaa tcagcaaaga 60  
 ctaccctaatt caaaatagat ccagcaactga agataaaaaac caaaaaaagtg aataactgcag 120  
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcaacttgc aaggctttg 180  
 ttttgataaa agcaaggaaa caatgcctt ggttccctt caatagcatg tcaagtggag 240  
 25 tgaaaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaaa caaagactac attagaaaact 300  
 gcatcattgg taaaggacgc agtacaagg gaacagtatc tatcaactaag agtggcatca 360  
 aatgtcagcc ctggaggttcc atgataaccac acgaacacag cttttgcct tcgagctatc 420  
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg agggaaagaa gggggaccct 480  
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540  
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600  
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca cgggcacaaa ttcttgccctg 660  
 aaagatatacc cgacaaggc ttgtatgata attatttgcg caatcccgat ggccagccga 720  
 ggcctatgtc ctatacttcc gaccctcaca cccgctggg gtactgtgca attaaaacat 780  
 ggcgtaccaa tactatgaat gacactgtat ttcccttggg aacaactgaa tgcatccaag 840  
 35 gtcaggaga aggactacagg ggcactgtca ataccatttgc gaatgaaat ccattgtcagc 900  
 gtgggatttc tcagtatcct caccgacatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgtcaagg 960  
 actacgaga aaattactgc cgaatcccg atgggtctga atcaccctgg tggtttacca 1020  
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgtct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080  
 gacaagattt ttatctgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140  
 40 ctggactaacc atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catabtctt 1200  
 gggaaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactggcg aaatcccgat gatgtatgtc 1260  
 atggaccctgt gtgctacacg ggaatccac tcattccctg ggattattgc cttatttctc 1320  
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaattttaga ccattcccgta atatctgtg 1380  
 caaaaaggaa acaatttgcg gttgtaaatg ggattccaaac acgaacaaac ataggatgga 1440  
 45 tggtagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagg 1500  
 gggttcttac tgcacgacag tggccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560  
 ttggaaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaatgtt caaacagggtt ctaatgttt 1620  
 cccagctgtt atatggccctt gaaaggatcag atctgggtttt aatgaagctt gccaggccctg 1680  
 ctgtcctggg tgatttgtt agtacgattt atttacccaa ttatggatgc acaattccctg 1740  
 aaaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgtatcaac tatgtatggcc 1800  
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860  
 ggaagggtgac tctgaatgag tctgaatatg gttgtggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920  
 catgtgaggg ggattatgtt gggccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980  
 ttgggtgtcat ttgttccctgg tctggatgtt ccattccaaa tcgtccctggt atttttgtcc 2040  
 gagtagcata ttatgcaaaaa tggatacaca aaatttattt aacatataag gtaccacagt 2100  
 55 ca 2102

60 <210> 88  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ID3  
<310> XM001539

5 <400> 88  
atgaaggcgc tgagcccggt ggcggctgc tacgagggcgg tgcgtgcct gtcggAACgc 60  
agtctggcca tcgccccgggg ccgagggaaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120  
ctggacgaca tgaaccactg ctactccgc ctgcgggaac tggtacccgg agtcccggaga 180  
ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240  
10 cagtagtcc tggccgagcc agccctgga cccctgatg gcccccacct tcccatccag 300  
acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

15 <210> 89  
<211> 743  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

20 <300>  
<302> IGF2  
<310> NM000612

<400> 89  
atggaatcc caatggggaa gtcgtatgcgt gtgttctca ctttcttggc cttcgccctcg 60  
25 tgctgcattg ctgttaccg ccccaagttagt accctgtcg gcccggagct ggtggacacc 120  
ctccagttcg tctgtggggc cccggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180  
cgtcgcagcc gtggcatcg tggaggatgc tggttccgca gctgtgaccc tggccctctg 240  
gagacgtact gtgttacccc cgccaaagtcc gagaggagacg tgctgacccc tccgaccgtg 300  
30 cttccggaca acttccccag ataccccgat ggcaagttct tccaatatga cacctggaaag 360  
cagtccaccc agcgcctgcg caggggcctg cttggccctcc tgcgtgcccgg cccgggtcac 420  
gtgtcgcca aggagctcg aggcgttcagg gaggccaaac gtcacccgtcc cctgattgtc 480  
ctaccaccc aagaccccccgc ccacgggggc gcccccccaag agatggccag caatcggaag 540  
ttagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg ggcacccat cctgcagccct cctcctgacc 600  
35 acggacgttt ccatcagggtt ccatccggaa aatctctcg ttccacgtcc cccctgggct 660  
tctctgacc cagttcccgat gccccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggcccccct 720  
ccatcggtt gaggaagcac agc 743

40 <210> 90  
<211> 7476  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45 <300>  
<302> IGF2R  
<310> NM000876

<400> 90  
atggggggccg ccgcggcccg gagcccccac ctggggcccg cggccggccg cggccgcag 60  
50 cgctctctgc tcctgtgc gctgtgtcg ctgcgtcg cccgggggtc cacgcaggcc 120  
caggccgccc cgttcccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180  
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgttcagtg cggccatca 240  
agtgtgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatac attcagtggg tgactctgtt 300  
ttgagaagtg caaccagatc tctctggaa ttcaacacaa cagtgagctg tgaccagcaa 360  
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcaggatt gccttcctgt gtggggaaac cctggggact 420  
cctgaatttg taactgcaac agaatgtgtg cactacttt agtggaggac cactgcagcc 480  
tgcagaagaaag acatatttaa agcaataag gaggtgcct gctatgtt tgatgaagag 540  
ttgagaagc atgatctcaa tcctctgtc aagtttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600  
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagag acatagacac actacgagac 660  
60 ccagggtcac agctgcgggc ctgtcccccc ggcactgcgg cctgcctgg aagaggacac 720  
caggcgtttg atgttggcca gccccgggac ggactgaagc tggtgcgcaa ggacaggctt 780  
gtcctgagtt acgtgagggaa agaggcagga aagctagact tttgtatgg tcacagccct 840

5 gcggtgacta ttacatttg ttgcccgtcg gagcggagag agggcaccat tcccaaactc 900  
 acagctaaat ccaactgccg ctatgaaatt gagtggatta ctgagtatgc ctgcccacaga 960  
 gattacctgg aaagtaaaaac ttgttctctg agcggcgagc agcaggatgt ctccatagac 1020  
 ctcacaccac ttgcccagag cgagggttca tcctatattt cagatggaaa agaatattt 1080  
 10 tttatttga atgtctgtgg agaaactgaa atacagttct gtaataaaaa acaagctgca 1140  
 gtttgcgaag tgaaaaagag cgataacctc caagtcaag cagcaggaag ataccacaat 1200  
 cagaccctcc gatattcggg tggagacctc accttgatat attttggagg ttagtgaatgc 1260  
 agtcagggt ttcagcggat gagcgtcata aactttgagt gcaataaaa cgcaggtaac 1320  
 gatggaaag gaactcctgt attcacaggg gaggttgact gcacctactt ctccacatgg 1380  
 15 gacacggaat acgcctgtgt taaggagaag gaagacctcc tctgcgggtc caccgacggg 1440  
 aagaagcgcg atgacctgtc cgcgtggc cgccatgcag aaccagagca gaattgggaa 1500  
 gctgtggatg gcagtcagac ggaacacagag aagaagcatt ttttcattaa tatttgcac 1560  
 agagtgcgc aggaaggca ggcacgggg tggccggagg acgcggcagt gtgtgcagtg 1620  
 gataaaaaatg gaagtaaaa tctggaaaaa ttatatttctt cttccatgaa agagaaaggaa 1680  
 20 aacattcaac tctcttattc agatggatg gatttgcgtc atggcaagaa aattaaaaact 1740  
 aatatcacac ttgtatgcaaa gccaggtgat ctggaaatgtt caccagtgtt gagaacttct 1800  
 ggggaaggcg gttgccttta tgagggttag tggcgcacag ctgcggcctg tggctgtct 1860  
 aagacagaag gggagaactg cacggctttt gactcccagg cagggtttc ttttgcattt 1920  
 tcacctctca caaagaaaaa tgggccttat aaagttgaga caaagaagta tgactttat 1980  
 25 ataaatgtgt gtggcccggt gtctgtgagc ccctgtcagc cagactcagg agcctgccc 2040  
 gtggcaaaaaa gtgtatgagaa gacttggaaac ttgggtctga gtaatgcgaa gctttcatat 2100  
 tatgtggga ttagtccaact gaactacaga ggcggcacac cctataacaa tggaaagacac 2160  
 acaccgagag ctacgctcat caccccttc tggatgcgg acgcgggggt gggttccct 2220  
 30 gaatatcagg aagaggataa ctccacccatc aacttcccggtt ggtacaccag ctatgcctgc 2280  
 ccggaggagc ccctggatc cgtatgtacc gaccctccca cgctggagca gtacgaccc 2340  
 tccagtctgg caaaatctga aggtggcctt ggaggaaactt ggtatgcctt gatccactca 2400  
 ggggaacatg tcacgtggag gaaatactac attaacgtgt gtcggctctt gatccactg 2460  
 ccgggctgca accgatatgc atcggcttgc cagatgaagt atgaaaaaga tcagggctcc 2520  
 ttcaactgaag tggttccat cagtaacttg ggaatggcaa agacggggcc ggtgggttag 2580  
 35 gacagcggca gcctccttctt ggaatacgtg aatgggtcgg cctgcaccac cagcgtggc 2640  
 agacagacca catataccac gaggatccat ctgcgtctgtt ccaggggcag gctgaacacg 2700  
 caccccatctt tttctctcaa ctgggagtgtt gttgtcgtt tcctgtggaa cacagaggct 2760  
 gcctgtccca ttcagacaac gacggataca gaccaggctt gctctataag gatcccaac 2820  
 40 agtggttttggat tttttatgtt taatgtctgc ggcacaatgc ctgtctgtgg gaccatctg 2880  
 gggaaacactg cttctgggt tgaggcagaa accccaaactt aagagtcataa gatggaaag 3000  
 ccagcaaggc cagtcggaaat tgaaaaagc ctccagttgtt ccacagaggg cttcatcaact 3060  
 ctgacctaca aaggccctctt ctgtccaaa ggtaccgctt atgctttat cgtccgcttt 3120  
 gtttgcattt atgatgtttt ctcaggccc ctcaatttcc tgcataaga tatgcactct 3180  
 45 gggcaaggga tccgaaacac ttactttgag tttgaaaccg cgttgcctg tggctttctt 3240  
 ccagtggact gccaagtcac cgacctggctt gaaatgagt acgacactgac tggcctaagc 3300  
 acagtcaagga aacccctggac ggctgttgc acctctgtcg atgggagaaa gaggactttc 3360  
 tatttgcggc tttgtcaatcc tctcccttac attcctggat gccaggccag cgcagtgggg 3420  
 tctgtcttag tgcagaagg caatagctgg aatctgggtg tggcgtcagat gatccccaa 3480  
 50 gcccggcga atggatctt gaggcatgtg tattgtcaacg gtgacaatgt tggtggacc 3540  
 cgcttctcca ccaggatcac gtttggatgt gtcagatgat cgggctcacc agcatttcag 3600  
 cttcaggatg gttgttagta cgttggatcc tggagaactt tgaaaggctt tccctgtgtc 3660  
 agagtggaaag gggacaactg tgagggtggaa gacccaaaggc atggcaactt gatgcactt 3720  
 aagccctgg gcctcaacga caccatgtg agcgtggccg aatacactta ttacttccgg 3780  
 55 gtatgtggga agctttcttc agacgtctgc cccacaatgtt acaagtcataa ggtggctcc 3840  
 tcatgtcagg aaaagcggga acccgaggaa tttcacaatgg tggcaggctt ctgcactcag 3900  
 aagctaactt atgaaaaatgg tttgtttttt atgaacttca cggggggggca cacttgcct 3960  
 aagtttatac agcgtccac accatcttc ttctactgtt accgcggccac coagcggcca 4020  
 gtatgtctaa aggagacttcc agattgttttgc tttttttttt agtggcgtcagat gcaatgtcc 4080  
 60 tgcccaccc tgcgtatgtc tgaatgttca ttcaaaatgtt gggctggcaat cttccatgc 4140  
 ctctcgcccc tgcgtatgtc tgaatgttca ttcaaaatgtt gggctggcaat cttccatgc 4140  
 gaggactacc tcatcaatgtt ctgcgtatgtt ctggcccccgc aggtggccac tgagccgtc 4260  
 cttccacccatgg cttccatgc tttttttttt ggttccaaatgtt ccgttgcaccc cggcagggtt 4320  
 agggacggac cttccatgc tttttttttt ggttccaaatgtt ccgttgcaccc cggcagggtt 4320  
 tggccatgtt gggatgttca aaatgttcaacc accatccgtt tcacccgtt ccgttgcaccc cggcagggtt 4380  
 gtgaacttca gggccatgtt catcagcgtt gttggaggact gttggatgttcc ttttgcctgg 4500  
 cccacagccca cttccatgc tttttttttt ggttccaaatgtt ccgttgcaccc cggcagggtt 4560

	ccaagcacag	gacacctgtt	tgatctgagc	tccttaagtg	gcagggcggg	attcacagct	4620
	gcttacagcg	agaagggggtt	ggttacatg	agcatctgt	gggagaatga	aaactgcct	4680
	cctggcgtgg	gggcctgtt	tggacagacc	aggattagcg	tggcaaggc	caacaagagg	4740
5	ctgagatacg	tggaccagggt	cctgcagctg	gtgtacaagg	atgggtcccc	ttgtccctcc	4800
	aaatccggcc	tgagctataa	gagttgtgatc	agtttcgtgt	gcaggcctga	ggccggggca	4860
	accaataggc	ccatgtctat	ctccctggac	aagcagacat	gcactctt	cttctccctgg	4920
	cacacgcgc	tggcctgca	gcaagcgcacc	aatgttccg	tgaggaatgg	aagctctatt	4980
	gttacttgt	ctcccttat	tcatcgact	ggtggttatg	aggcttatga	tgagagttag	5040
10	gatgatgcct	ccgataccaa	ccctgatttc	tacatcaata	tttgcagcc	actaaatccc	5100
	atgcacgcag	tgccctgtcc	tgccggagcc	gctgtgtgca	aagttcttat	tgatggtccc	5160
	cccatagata	tcggccgggt	agcaggacca	ccaataactca	atccaaatagc	aatagagatt	5220
	tacttgaatt	ttgaaagcag	tactccttgc	ttagcggaca	agcatttcaa	ctacaccccg	5280
	ctcatcgct	ttcactgtaa	gagaggtgt	agcatgggaa	cgcctaagct	gttaaggacc	5340
15	agcgagtgcg	actttgtgt	cgaatgggg	actcttgcgt	tctgtcgtga	tgaagttagg	5400
	atggatggcg	gtaccctgac	agatgagcag	ctcctctaca	gcttcaactt	gtccagcctt	5460
	tccacgagca	cctttaaggt	gactcgcgac	tcgcgcacot	acagcgttgg	ggtgtgcacc	5520
	tttgcagtcg	ggccagaaca	aggaggctgt	aaggacggag	gagtctgtct	gctctcaggc	5580
	accaagggggg	catcctttgg	acggctgcaa	tcaatgaaac	tggattacag	gcaccaggat	5640
20	gaagcggctg	ttttaaggtt	cgtaatggt	gatcgttgc	ctccagaaac	cgatgacggc	5700
	gtccccctgt	tcttccctt	catattcaat	ggaaagagct	acgaggagt	catcatagag	5760
	agcagggcga	agctgtgggt	tagcacaact	gcccactacg	acagagacca	cgagtggggc	5820
	ttctgcagac	actcaaacag	ctacccggaca	tccagcatca	tatthaagtg	tgatgaagat	5880
	gaggacattg	ggaggccaca	agtcctcagt	gaagtgcgt	ggtgtatgt	gacatttgag	5940
25	tggaaaacaa	aagttgtctg	ccctccaaag	aagttggagt	gcaaaatcgt	ccagaaacac	6000
	aaaacctacg	acctcgccgt	gctctcttct	ctcaccgggt	cctggcttct	gttccacaac	6060
	ggagtctcg	atataaaaa	tctgtccag	aaaatataa	aaggccccct	ggctgctct	6120
	gaaaggggca	gcatttgcag	aaggaccaca	actgtgtac	tccaggtct	ggactcggt	6180
	cacacgcaga	agctgggtgt	catagggtac	aaagttgttg	tcacgtactc	caaaggttat	6240
30	ccgtgtggtg	gaaataagac	cgcatctcc	gtgatagaat	tgacctgtac	aaagacggtg	6300
	ggcagacctg	cattcaagag	gtttgatatac	gacagctgca	tttactactt	cagctggac	6360
	tcccggctg	cctgcgcctg	gaaggctcag	gagggtcaga	tggtaatgg	gaccatcacc	6420
	aacctataa	atggcaagag	cttcagcctc	ggagatattt	attttaagct	gttcagagcc	6480
	tctggggaca	tgaggaccaa	tggggacaac	tacctgtatg	agatccaact	tttctccatc	6540
35	acaagctcca	gaaacccggc	gtgcctctgg	gccaacatat	gccaggtgaa	gccaacatg	6600
	cagcactca	gtcgaaagt	tggaacctct	gacaagacca	agtactacat	tcaagacggc	6660
	gatctcgatg	tctgtttgc	ctcttccttct	tagtgcggaa	aggataagac	caagtctgtt	6720
	tcttccacca	tctttttcca	ctgtgaccct	ctgggtgggg	acgggatccc	cgagttcagt	6780
	cacagactg	ccgactgcca	gtaccccttc	tcttggtaca	cctcagccgt	gtgtcctctg	6840
40	gggtgggt	ttgacagcga	aatccccggg	gacgacgggg	agatgcacaa	ggggctgtca	6900
	gaacggagcc	aggcagtctgg	cgccgggtctc	agcctgtctc	tggtggcgt	cacctgtctc	6960
	ctgctggccc	tgttgcctta	caagaaggag	aggagggaaa	cagtgataag	taagctgacc	7020
	acttgctgt	ggagaaggcc	caacgtgtcc	tacaaataact	caaagtgtaa	taaggaagaa	7080
	gagacagatg	agaatgaaac	agagtggctg	atggaagaga	tccagctgccc	tcctccacgg	7140
45	cagggaaagg	aagggcagga	gaacggccat	attaccacca	agtcaagtgg	agccctcagc	7200
	tccctgcatg	gggatgacca	ggacagtgg	gtgagggtt	tgaccatccc	agaggtgaaa	7260
	gttcaactcg	gcagggggac	tggggcagag	agctcccacc	cagtggaaa	cgcacagagc	7320
	aatggccctt	aggagctgt	ggacgatagg	gtggggctgg	tcagggtgt	gaaggcgagg	7380
	aaaggaaagt	ccagctctgc	acacgagaag	acagtggact	ccaccaagct	gttgccttc	7440
50	catgacgaca	gcgacgagga	ccttttacac	atctgt			7476
	<210> 91						
	<211> 4104						
	<212> DNA						
55	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> IGF1R						
	<310> NM000875						
60	<400> 91						
	atgaagtctg gtcggagg agggtccccg acctcgctgt gggggctct gtttctctcc						60

	gcccgcgtct	cgctctggcc	gacgagtgga	gaaatctcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120	
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacacctccac	180	
	atcctgtca	tctccaaggc	cgaggactac	cgacgtacc	gcttc	cccaa	gctcacggtc	240
5	attaccgagt	acttgtctgt	gttccgagtg	gttcc	gctcg	agagctc	gg	300
	cccaacctca	cggtcatccg	cggtcgaaa	ctcttctaca	actac	gcccct	gttcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaac	ctgtga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgac	ctgtgt	tac	ctgtcc	ctgtgactg	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	ggaataa	agc	ccccaa	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccac	caacaat	gag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaccgc	tgccagaaa	tgtgc	ccaaag	cacgtgtgg	660
	aaggggcg	gcaccgagaa	caat	gagtgc	tgcc	cccccc	agtgctgg	720
	gcccgtgaca	acgacacggc	ctgtgt	tagt	tgcc	ccact	actactatgc	780
	gtgcgtgcct	gcccgc	cac	ttt	gagg	gtgt	ggcgcgtgt	840
	tttgcgca	acatctcg	cgcc	ggag	agc	gtactc	gggg	900
15	ggcagtgca	tgcaggagtg	ccctc	gggc	ttc	atccgc	acggcagcc	960
	tgcattcc	gtgaagg	ttgccc	gaag	gtc	tgtg	gagg	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagat	gtc	caagg	atgc	tttgc	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaata	acatt	gtt	caag	gactt	1140
	atcgagg	tgacggg	ctgt	aaag	ggact	atgc	tttgc	1200
20	ttcctaaaaa	ac	ttc	cgct	cat	cc	tttgc	1260
	tacgtcc	acaacc	tttgc	ag	ggag	cgac	tttgc	1320
	atcaaagcag	ggaaaat	cttgc	tttgc	aat	ccaaat	tatgtgtt	1380
	cgc	atgggg	gact	aaagg	ggac	at	tttgc	1440
	aacaa	acgggg	ggag	ggac	ggac	ggac	tttgc	1500
25	tcaagaatc	gc	at	cc	tttgc	cc	tttgc	1560
	atcag	atccat	aa	cc	tttgc	cc	tttgc	1620
	caggatgc	ccgtt	actt	aa	at	tttgc	atgt	1680
	gacgtgg	ccgg	acta	at	gg	tttgc	tttgc	1740
	gtcaagg	tgac	cat	gg	act	cc	tttgc	1800
30	atcttgtaca	ttcg	ac	tt	cc	tttgc	tttgc	1860
	tca	act	tttgc	at	cc	tttgc	caac	1920
	ctgagttact	acatt	gtcg	ctgg	c	ggct	ttacc	1980
	aattact	c	aa	cc	cc	tttgc	cc	2040
	gaggagg	ca	ag	ac	tttgc	tttgc	tttgc	2100
35	gcctgccc	aa	act	ga	cg	gg	gg	2160
	gtt	tgc	aa	ctt	cc	tttgc	tttgc	2220
	gatgtc	aat	gg	cc	tttgc	tttgc	tttgc	2280
	gacac	at	tc	cc	tttgc	tttgc	tttgc	2340
	agagtgg	aca	agg	gg	tttgc	tttgc	tttgc	2400
40	atcgat	ac	ag	ct	cc	tttgc	tttgc	2460
	gttttgc	gg	act	at	cc	tttgc	tttgc	2520
	gagcca	gg	act	at	cc	tttgc	tttgc	2580
	ttgattctaa	tg	at	gg	tttgc	tttgc	tttgc	2640
	tcc	ca	gg	gg	tttgc	tttgc	tttgc	2700
45	tacac	gg	at	gg	tttgc	tttgc	tttgc	2760
	ttt	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2820
	cccg	tc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2880
	aaga	aa	at	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2940
50	ttc	at	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3000
	atgagcc	aa	ctt	gg	tttgc	tttgc	tttgc	3060
	gtt	gt	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3120
	atgc	gt	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3180
	catgt	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3240
	ctgat	gg	gg	gg	tttgc	tttgc	tttgc	3300
55	aatcc	aa	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3360
	gacgg	tt	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3420
	catac	cc	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3480
	tgc	cc	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3540
	tat	cc	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3600
60	cct	cc	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3660
	gtc	cc	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3720
	gtc	cc	gg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840  
 tacagcgagg agaacaagct gcccggccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900  
 gagagcggtcc ccctggaccc ctgggcctcc tggccttccc tggcactgccc cgacagacac 3960  
 tcaggacaca aggccgagaa cggcccccggc cctgggggtgc tggtccctccg cgccagcttc 4020  
 5 gacgagagac agccttaacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080  
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

10 <210> 92  
 <211> 726  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> PDGFB  
 <310> NM002608

20 <400> 92  
 atgaatcgct gctggcgct cttcctgtct ctctgctgct acctgcgtct ggtcagcgcc 60  
 gagggggacc ccattccgaa ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120  
 ttgtatgtac tccaaacgct gctgcacggaa gaccccgagg aggaagatgg ggccgagttg 180  
 gacctgaaca tgacccgctc ccactctggaa ggcgagctgg agagcttggc tcgttggaa 240  
 agagccctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatga tcgcccggatg caagacgcgc 300  
 accgaggtgt tcgagatctc cccggccctc atagaccgca ccaacgccaa cttccctggc 360  
 25 tggccgcccgt gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaacccg caacgtcgag 420  
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgaccc tgcagggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480  
 aagaagccaa tcttaagaa ggcacccggtg acgctggaa accacctggc atgcaagtgt 540  
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccccgg ggggttccca ggagcagcga 600  
 30 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggcgc gagtccggccg gcccccaag 660  
 gcaaggcacc gggaaatccaa gcacacgcatt gacaagacgg cactgaagga gacccttgaa 720  
 gcttag 726

35 <210> 93  
 <211> 1512  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

40 <300>  
 <302> TGFbetaR1  
 <310> NM004612

45 <400> 93  
 atggaggccgg cggtcgctgc tcccgctccc cggctgcctc tcctcggtct ggcggccggc 60  
 gccggccggcgg cggccggcgct gctcccccggg gcgacggcgct tacagtgttt ctgcccaccc 120  
 tttacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatggggctct gctttgtctc tgcacacag 180  
 accacagaca aagtattaca caacacgtat tttatgtgttgc aattatgttgc aatttctcg 240  
 gataggccgt ttgtatgtgc acccttctca tttatgtgttgc aaaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300  
 tcaatcagg accattgcaaa taaaatagaa 46  
 50 cttggctctg tggaaactggc agctgtcatt cttccaaacta ctgtaaaagtc atcacctggc 360  
 ctcatgttga tggcttatat ctggccacaac gctggaccag tttatgtgttgc tgcacatctca 420  
 gaagaggacc cttcattttaga tggccctttt cgcactgtca ttcacccatcg agtgccaa 480  
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540  
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaaagc tcaggttac cattgtttgt tcagagaaca 600  
 55 agaggaaaat ggcggggaga agaagggtgtt gttaaagatat tctccctctag agaagaacgt 720  
 tctgtgttcc gtgaggccaga gatttatcaa actgtaatgt tacgtcatga aaacatccgt 780  
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttggc ctcagctctg gttgggtgtca 840  
 gattatcatg agcatgtatc cttttttgtat tacttaaaca gatacacatgt tactgtggaa 900  
 ggaatgataa aactgttctt gtccacccggc agcggtcttgc cccatcttca catggagatt 960  
 60 gttggtaccc aagggaaagcc agccattgtc catagagatt tggaaatccaa gaatatcttgc 1020  
 gtaaaagaaga atggaaacttg ctgttattgtc gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080  
 qccacagata ccattqatat tqctccaaaac cacaqagtqq qaacaaaaaq gtacatggcc 1140

cctgaaggtc tcgatgattc cataaaatatg aaacattttg aatcctcaa acgtgctgac 1200  
atctatgcaa tgggcttagt attctggaa attgctcgac gatgtccat tgggtgaaatt 1260  
catgaagatt accaactgcc ttattatgtat cttgtaccc ttgaccatc agttgaagaa 1320  
atgagaaaaag ttgtttgtga acagaagttt aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380  
5 ttgtgaaggct tgagagtaat ggctaaaattt atgagagaat gttgttatgc caatggagca 1440  
gttggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatgcg aactcagtca acaggaaggc 1500  
atcaaaaatgt aa 1512

10 <210> 94  
<211> 4044  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15 <300>  
<302> Flk1  
<310> AF035121

20 <400> 94  
atgcagagca aggtgctgct ggcgcgtcgcc ctgtggctct gcgtggagac cggggccgccc 60  
tctgtgggtt tgcctagttt ttctcttgat ctgcccaggc tcagcataca aaaagacata 120  
cttacaattt aggtaataac aacttccaa attacttgc ggggacagag ggacttggac 180  
tggcttggc ccaataatca gaggcgttgc gggcaaggg tggagggtgac tgagtgcagc 240  
gatggcctct tctgttaagac acttcacaattt cccaaatgtt tcggaaatgtt cactggagcc 300  
25 tacaagtgtt tctaccggaa aactgacttgc gcctcggtca tttatgtctt tttcaagat 360  
tacagatctc catttattgc ttctgttagt gaccaacatg gaggcgttgc cattactgag 420  
aacaaaaaaca aaactgtggt gattccatgtt ctcgggttca tttcaaatctt caacgtgtca 480  
ctttgtgcaaa gatacccaaa aagagatttt gttcctgtat gtaacagaat ttccctggac 540  
agcaagaagg gctttactat tcccgactac atgatcagttt atgctggcat ggtcttctgt 600  
30 gaagcaaaaaa ttaatgtatga aagttaccatg tctattatgtt acatagttgtt cgtttaggg 660  
tataggattt atgatgtggt tctgagttccg tctcatggaa ttgaactatc tttttggagaa 720  
aagcttgtct taaattgtac agcaagaactt gaaactaaatg tggggattgtt cttcaactgg 780  
gaataccctt cttcgaagca tcagcataagaaatgtt gttcctgtat gtaacagaat ttccctggac 840  
tctggggatgtt agatgaagaa atttttgtttt gacccaaatgtt tagatgtgtt aacccggagt 900  
35 gaccaaggat ttttgcgtt ttttgcgtt gttttggaa gtggcatggaa atctctgggtt 1020  
tttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1080  
gaagccacgg tggggggagcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1140  
gaaataaaaaat ggtataaaaaat ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1200  
catgtactgtt ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1260  
40 accaatccca ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1320  
ccccagattt gttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1380  
caaacgtgtt ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1440  
cagttggagg aagagtgcgc ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1500  
ccttgcgttgcg aatggggaaatg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1560  
45 aaaaaatcaat ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1620  
gccccaaatg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1680  
agggtgtatct ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1740  
cccaactgtt ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1800  
ctcacatgtt ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1860  
50 cctgtttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1920  
acaaatgaca ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 1980  
gtctgccttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2040  
gtccttaggtt ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2100  
55 ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2160  
tttaaaagata ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2220  
aaccttcaactt ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2280  
atgtttcttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2340  
acgaaacttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2400  
60 ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2460  
tacttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2520  
ccttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg ttttgcgttgcg 2580

5 acttcgagga cagtagcagt caaaatgtt aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640  
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattggtc accatctcaa tgggtcaac 2700  
 cttcttaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760  
 tttggaaacc tggccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820  
 aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880  
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagccca gctctggatt tggaggag 2940  
 aagtccctca gtgtatgtaga agaaaggaa gtcctgaaag atctgtataa ggacttcctg 3000  
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060  
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120  
 10 gtgtttaaaa tctgtaccc tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180  
 agaaaaggag atgctcgcc tcccttggaaa tggatggccc cagaacaat ttttgcacaga 3240  
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggct tttgtgttt tgctgtggg aatattttcc 3300  
 ttaggtgctt ctccatattcc tggggtaaaag attgtatgtaa aattttgttag gcgattgaaa 3360  
 gaaggaacta gaatggggc ccctgattt acatcacccg aatgtacca gaccatgtg 3420  
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagggtt ggaacattt 3480  
 gaaaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540  
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct gggactctctc tgccctacctc acctgtttcc 3600  
 tgtatggagg aggaggaaatg atgtgacccca aatttccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
 agtcagtatc tgcaagacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacattt 3720  
 20 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780  
 ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaaag acagaaccaa attatctcca 3840  
 tctttggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtc tggcatctga aggctcaaac 3900  
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaaccgg tagcacagcc 4020  
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

30 <210> 95  
 <211> 4017  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35 <300>  
 <302> Flt1  
 <310> AF063657

40 <400> 95  
 atggtcagct actgggacac cggggcctg ctgtgcgc tgctcagctg tctgcttc 60  
 acaggatcta gttcagggttcaaaa gatcctgaaac tgagttaaa aggcacccag 120  
 cacatcatgc aaggccca gacactgcattt ctccaatgca gggggaaagc agccctataaa 180  
 tggctttgc ctgaaatgtt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240  
 tggtaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300  
 cacaactggct tctacagctg caaatatctca gctgtacccat cttcaagaa gaaggaaaca 360  
 gaatctgcaa tctatattatttattgtat acaggttagac ctttcgttata gatgtacagt 420  
 45 gaaatccccg aaattatatac catgactgaa ggaaggggc tgctcatttc ctggccgggtt 480  
 acgtcaccata acatcactgt tactttaaa aagtttccac ttgacactt gatcccctgtat 540  
 gggaaacgcgtaatctggaa cagtagaaag ggcttcataca tatcaatgc aacgtacaaa 600  
 gaaatagggc ttctgacccgt tgaagcaaca gtcataatggc attttgtataa gacaaacttat 660  
 ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720  
 50 aaattactta gaggccatac tcttgcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780  
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgtat gaaaaaaaata agagagcttc cgtaaaggcga 840  
 cgaattgacc aaagcaattt ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900  
 atgcagaaca aagacaagg actttataact tgctgttataa ggagtggacc atcattcaaa 960  
 tctgttaaca ctcagtgca tatatatgtat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaaa 1020  
 55 cagcagggtgc ttgaaacccgt agctggcaag cggcttacc ggctctctat gaaagtgtgaa 1080  
 gcatttccctt cggccggaaatgttataa aagatgggtt tacctgcac tgagaaaatct 1140  
 gctcgttattt tgactcgtgg ctactcgat attatcaagg acgtaactga agggatgca 1200  
 gggaaattata caatcttgc gggataaaaa cagtcataatg tgttttaaaaa cctcaactgccc 1260  
 actctaattt tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcattt gttccagac 1320  
 60 ccggctctctt accccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaaccata atcatccga agcaagggtgt 1380  
 caacctacaa tcaatgtgaa cttggccaccc tggtaaccata atcatccga agcaagggtgt 1440  
 gacttttgcgtt ccaataatgaa agatccctt atcctggatg ctgacagcaatgatggaaac 1500

5                   agaattgaga gcatcactca gcgcattggca ataatagaag gaaagaataa gatggcttagc 1560  
 accttggttg tggctgactc tagaatttctt ggaatctaca ttgcatacg ttccaataaa 1620  
 gttgggactg tgggaagaaa cataagcttt tatatccacag atgtccaaa tgggtttcat 1680  
 gttaacttgg aaaaaatgcc gacgaaagga gaggacctga aactgtcttgc acagttaac 1740  
 aagttttat acagagacgt tactggatt ttactgcggg cagttataaa cagaacaatg 1800  
 cactacaga ttagcaagca aaaaatggcc atactaagg agcactccat cactttaat 1860  
 cttaccatca tgaatgtttc cctgcagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920  
 gtatacacag gggaaagaaat cctccagaag aaagaaattt caatcagaga tcaggaagca 1980  
 ccatacctcc tgcgaaaccc cagtgatcac acagtggccca tcagcagttc caccactta 2040  
 10                gactgtcatg ctaatgggtt ccccgaggct cagatcactt ggttttaaaaaa caaccacaaa 2100  
 atacaacaag agcctggaaat tatttttagga ccaggaagca gcacgctgtt tattgaaaga 2160  
 gtcacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaaagcca ccaaccagaa gggctctgtg 2220  
 gaaagtttag catacctcac tggtaagga acctcggaca agtctaatct ggagctgatc 2280  
 actctaacaat gcacctgtgt ggctgcgact ctcttctggc tccttataac cctctttatc 2340  
 15                cgaaaaatgaa aaaggcttcc ttctgaaata aagactgact acctataat tataatggac 2400  
 ccagatgaag ttcccttggg tgagcagtgt gageggctcc cttatgatgc cagcaagtgg 2460  
 gagtttggcc gggagagact taaactggcc aaatcacttgg aagagggggc ttttggaaaaa 2520  
 gtggttcaag catcagattt tggcattaag aaatcaccctt cgtgcggac tggctgtg 2580  
 20                aaaatgtgaa aagagggggc cacggccagc gaggatcataa ctctgatgac ttagctaaaaa 2640  
 atcttgaccctt acattggcca ccatctgaac gtggtaacc tgctggagc ctgcaccaag 2700  
 caaggagggc ctctgatgtt gattttggaa tactgcaaat atggaaatct ctccaactac 2760  
 ctcaagagca aacgtgactt atttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcc 2820  
 aagaaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcg 2880  
 accagcagcg aaagcttgc gagctccggc tttcaggaaat ataaaagtctt gaggatgtt 2940  
 25                gaggaagagg aggattctga cgggttctac aaggagccca tcactatggaa agatctgatt 3000  
 tcttacagttt tcctgatggc cagaggcatg gagttctgtt cttccagaaa gtgcattcat 3060  
 cgggacctgg cagcgagaaa catttttttgc tctgagaaca acgtggtaa gattttgtat 3120  
 tttggccttg cccggatattt ttataagaac cccgattatg tgagaaaaagg agataactcg 3180  
 ctccctctga aatggatggc tcctgatctt atcttgcataa aaatctacag caccaagagc 3240  
 30                gacgtgttgtt ctacggagt attgtgtgg gaaatctt ccttaggtgg gtctccatc 3300  
 ccaggagtttca aatggatgaa ggacttttgc agtcgcctga gggaaaggcat gaggatgaga 3360  
 gctctgagt actctactcc tgaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420  
 cccaaagaaa ggccaagattt tgccagaactt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca 3480  
 aatgtacaac agatggtaa agactacatc ccaatcaatgc ccatactgac agggaaatagt 3540  
 35                gggtttatcat actcaactcc tgccttctt gaggactt tcaaggaaag tatttcagct 3600  
 ccgaagtta attcaggaag ctctgatgat gtcagatatg taaatgctt caagttcatg 3660  
 agcctggaaa gaatcaaaaac ctttgaagaa cttttaccga atgcacacccatc catgtttgtat 3720  
 gactaccagg gcgacagcag cactctgttgc gcctctccca tgctgaagcg cttcacctgg 3780  
 actgacagca aacccaaggc ctcgctcaag attgacttga gatgtaccatg taaaagtaag 3840  
 40                gagtggggc tggctgtatgtt cagcaggccc agtttctggc attccagctg tgggcacgtc 3900  
 agcgaaggca agcgcagttt caccatcagc cacgctgagc tggaaaggaa aatcgctgc 3960  
 tgctccccgc ccccaagacta caactcggtt gtcctgtact ccaccccccaccatctag 4017

45                <210> 96  
 <211> 3897  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50                <300>  
 <302> Flt4  
 <310> XM003852

<400> 96

55                atgcagcggg ggcgcgcgcgt gtgcctgcga ctgtggctct gcctggact cctggacggc 60  
 ctggtgagtgt gctactccat gaccccccgc accttgaaca tcacggagga gtcacacgtc 120  
 atcgacaccg gtgcacgcctt gtcacatctcc tgcaggggac agcacccccctt cgagtggct 180  
 tggccaggag ctcaggaggc gccagccacc ggagacaagg acaggcggac cacgggggtt 240  
 gtgcgagact gcgaggccac agacgcccgg ccctactgca aggtgtttgtt gctgcacgc 300  
 60                gtacatgcac acgacacagg cagtcacgtc tgctactaca agtacatcaa ggcacgcattc 360  
 gagggccacca cggccgcgcac ctccatcggtt ttcgttagag actttgagca gccattcatc 420  
 aacaaggcttgc acacgctttt ggtcaacagg aaggacgcac tgggtggcc ctgtctgggtt 480

tccatccccg gcctcaatgt cacgctgcgc tcgcaaagct cggtgtgtg gccagacggg 540  
 caggaggtgg tgtggatga ccggggggc atgctgtgt ccaegccact gctgcacgat 600  
 gcctgtacc tgcagtgcga gaccacccgg ggagaccagg acttccttc caacccttc 660  
 ctgtgcaca tcacaggcaa cgagcttat gacatccagc tggcccag gaagtgcgtg 720  
 5 gagctgtgg taggggagaa gctggctctg aactgcaccc tggggctga gtttaactca 780  
 ggtgtcacct ttgactggg ctaccaggaa aacggcagac agcgggtaa gttgggtccc 840  
 gagcgacgt cccagcagac ccacacagaa ctctccagca tcctgaccat ccacaacgtc 900  
 agccagcacg acctgggtc gtatgtgtc aaggccaaca acggcatcca gcgatttcgg 960  
 gagagcaccg aggtcattgt gcataaaaat cccttcatca gctgcagtg gctcaaagga 1020  
 10 cccatctgg aggccacggc aggagacgag ctggtaagc tgccctgtaa gctggcagcg 1080  
 tacccttgcg ccgagttcca gtggtaacaag gatggaaagg cactgtccgg gcccacagt 1140  
 ccacatgccc tggtgcctaa ggaggtgaca gaggccagca caggcaccta caccctcgcc 1200  
 ctgtggact ccgctgtgg cctgaggcgc aacatcagcc tggagctgtg ggtgaatgtg 1260  
 ccccccaga tacatgagaa ggaggccctc tcccccagaa tctactcgcc tcaacagccg 1320  
 15 cagggccatca cctgcacggc ctacgggtg cccctgcctc tcacatcca gtggacttg 1380  
 cggccctggg caccctgca gatgtttggc cagctgtgc tccggcggcg gcagcagcaa 1440  
 gacactcatgc cacagtggcg tgactggagg ggggtgaccg cgcaggatgc cgtgaacccc 1500  
 atcagagacc tggacacccgt gaccggatgg tggagggaa agaataagac tttgagcaag 1560  
 ctggtgatcc agaatgcctaa cgtgtctgaa atgtacaagt gtgtgtctc caacaagggtg 1620  
 20 ggcaggatg agcggctcat ctacttctat gtgaccacca tcccccacgg cttcaccatc 1680  
 gaatccaagc catcccgagga gctactagag ggccagccgg tgctcttgag ctggcaagcc 1740  
 gacagctaca agtacgagca tctgcgtgg taccgcctca acctgtccac gctgcacgat 1800  
 ggcacggga accccctct gctgactgc aagaacgtgc atctgttgc caccctctg 1860  
 25 gcccggccg tggaggaggt ggcacccggc ggcggccac ccacgctcag cctgagttc 1920  
 ccccgctcg catgacaaacg actgcacccctt gaaatccctg tccggcggcc tatgtgtgcg aagtgaaga cccggcgcagc 1980  
 catgacaaacg actgcacccctt gaaatccctg tccggcggcc tatgtgtgcg aagtgaaga cccggcgcagc 2040  
 acggacaaacg tgaccgcct cctgtgttgcg tggagggact cgtggagat gcaatgtttg 2100  
 gtggccggag cgcacgcgc cagcatcg tggatccaaac acggaggact gctggaggaa 2160  
 aagtctggag tggactttggc ggacttccaaac cagaagctga gcatccacgg cgtgcgcgag 2220  
 30 gaggatgcgg gacgttatct gtgcagctg tgcaacgcctt aaggctgcgt caactccctt 2280  
 gccagcgtgg ccgtggaaagg ctccggaggat aaggccggca tggagatgtt gatccttgc 2340  
 ggtaccggcg tcatcgctgt ctcttctgg gtcctccctt tcctcatctt ctgtaaatc 2400  
 aggaggccgg cccacgcaga catcaagacg ggcttccctgtt ccacatcatcat ggaccccccgg 2460  
 35 gaggtgcctc tggaggagca atgcaatac ctgttccatcg atgcccggca gtggaaattc 2520  
 ccccgagac ggtgcacccctt gggggaggtg ctggcttgcg ggccttcgg gaagggtgg 2580  
 gaaggccctcg ctggccatcc ccacaaaggcc agcagctgtg acacccgtgc cgtaaaaatg 2640  
 ctgaaagagg ggcacccggc cagcggccg cgcgcgttgcg tggcggatctt caagatccctc 2700  
 attcacatcg gcaaccacccctt caacgtggcc aaccccttcgg gggcttgcac caagccgcag 2760  
 ggccccctca tggtgatcttgg gggggatccaaac aagtacggca accttccttcc ttccttgcgc 2820  
 40 gccaagcggg acgccttcac cccctgcgcg gagaagtctc ccgagcagcg cggacgcctt 2880  
 cgccatgg tggagcttcg caggctggat cggaggccggc cggggggccg cggacagggtc 2940  
 ctcttcgcgc ggttctcgaa gaccggggc ggagccggc gggcttcc agaccaagaa 3000  
 gctgaggacc tggctgtgg cccgttgcacc atggaagatc ttgtctgtca cagcttccag 3060  
 gtggccagag ggttggatcc cctggcttcc cggaaatgtca tccacagaga cttggctgtc 3120  
 45 cggaaacatcc tggctgtggaa aacggcagctg gtttttttttgg ctttggccgg 3180  
 gacatctaca aagaccccgta ctacgttccgc aaggccgttgc cccggcttgc ctttttttttgg 3240  
 atggccctcg aaacatctt ccgacaaagggtg tacaccaccc agatgttgcgtt gtttttttttgg 3300  
 ggggtgttcc tctggggat ctttgccttgc gggggcttcc ctttttttttgg gtttttttttgg 3360  
 aatggggatc tctggccatcg gtttttttttgg gggggccggc gggggccggc 3420  
 50 actcccgcca tggccatcg catgttgcac tggctgtggc gggggccggc gggggccggc 3480  
 gcattctcg agtgggttgc gtttttttttgg gggggccggc gggggccggc 3540  
 gaagaggagg tggccatcg cccggccgc tggccatcg gggggccggc gggggccggc 3600  
 caggtgttcc ctttgccttgc gggggccggc gggggccggc 3660  
 ctgcagccgc acaggccgttgc cggccaggat ttttttttttgg gggggccggc 3720  
 55 gccagggggg tggccatcg tggccatcg gggggccggc gggggccggc 3780  
 accccaaacga ctttgccttgc gggggccggc gggggccggc 3840  
 tcggggatc tggccatcg gggggccggc gggggccggc 3897

60 <210> 97  
 <211> 4071  
 <212> DNA



5            ttaggtgctt ctccatatcc tgggttaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420  
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttgtt ggaacatgg 3480  
 ggaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
 tcagagactt tgacatgga agaggattct ggactctc tgcctacctc acctgtttcc 3600  
 tggatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
 agtcagtatc tgcaagacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttggaa 3720  
 gatatcccgtagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccgatgacaacacca gacggacagt 3780  
 ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaaag acagaaccaa attatctcca 3840  
 10           tctttgggtg gaatggtgc cagcaaaagc agggagtc tggcatctga aggctcaaac 3900  
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaacccg tagcacagcc 4020  
 cagattctcc agcctgactc gggaccaca ctgagctctc ctccctgtta a 4071

15           <210> 98  
 <211> 1410  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20           <300>  
 <302> MMP1  
 <310> M13509

25           <400> 98  
 atgcacagct ttccctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgc tcacagcttc 60  
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaaa 120  
 tactacaacc tgaagaatga tggaggccaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccgatg 180  
 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgaactgg gaaaccagat 240  
 30           gctgaaaccc tgaagggtat gaagcagcccc agatgtggag tgcctgtatgt ggctcagttt 300  
 gtccctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtacag gattggaaaat 360  
 tacacgcccag atttgccaaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaaactc 420  
 tggagtaatg tcacacctt gacattcacc aaggctctgtt agggtcaagc agacatcatg 480  
 atatcttttgc tcaaggggaga tcatcgggac aactctccctt ttgatggacc tggagggaaat 540  
 35           ctggctcatg ctttcaacc aggcccaggat attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600  
 gaaagggtgga ccaacaattt cagaggtac aacttacatc gtgtggcggc tcatgaactc 660  
 ggcatttc ttggacttc ccattctact gatatcgggg ctttgcgtt ccctagctac 720  
 accttcagtgtgtatgtca gctagtcag gatgacatgg atggcatcca agccatatat 780  
 ggacgttccc aaaatccgtt ccagccccatc ggcccacaaa ccccaaagc gtgtgacagt 840  
 40           aagctaacct ttgatgtat aactacgatt cggggagaaat tgatgttctt taaagacaga 900  
 ttctacatgc gcacaaatcc ctttaccccg gaagggtgac tcaatttcat ttctgttttc 960  
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gtttacgat ttgcccacag agatgaagtc 1020  
 cggttttca aagggaataa gtactgggct gtccaggac agaatgtgtc acacggatac 1080  
 cccaaggaca tctacagtc ctttggctt cctagaactg tgaagcatat cgatgtgtgt 1140  
 45           ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttcttgggtg ctaacaaata ctggaggat 1200  
 gatgaatata aacgatctat ggttccaaatgatgtatgttccat tgatagcaca tgactttcct 1260  
 ggaattggcc acaaaggatgttca tgcaatggatc atgaaagatg gatttttcttca tttctttcat 1320  
 ggaacaagac aatacaaattt tgatctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380  
 aatacggtt tcaactgcag gaaaaatttga 1410

50           <210> 99  
 <211> 1743  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55           <300>  
 <302> MMP10  
 <310> XM006269

60           <400> 99  
 aaagaaggta agggcagtgttga gaatgatgca tcttgcattc cttgtgtgt tttgtgtgttgc 60





5            tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttgtt tttgttgct 660  
 ggcatgagt tcggccactc cttaggtctt gaccactcca aggacctgg agcactcatg 720  
 tttcctatct acacctacac cggaaaagc cactttatgc ttccctatgtca cgatgtacaa 780  
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaacg 840  
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatata ccagtcctcg aggagaaaaca 900  
 10          atgatctta aagacagatt cttctggcgc ctgcacccctc agcaggttga tgcggagctg 960  
 ttttaacga aatcattttg gccagaacctt cccaaaccgtt ttgatgctgc atatgagcac 1020  
 cttctctatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat ttgggctct taatggttat 1080  
 gacattctgg aaggttatcc caaaaaataa tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaa 1140  
 15          aagataagtg cagctgtca ctttgaggat acaggcaaga ctctctgtt ctcaggaaac 1200  
 caggtctgga gatatgtatg tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260  
 gaagaagact tcccaggaaat tgggtataaa gtatgtctg tctatgagaa aaatggttat 1320  
 atctatcccc tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa cctgtattgtt 1380  
 cgcgtcatgc cagcaaaattt cattttgtgg tggtaa 1416

20          <210> 103  
 <211> 1749  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25          <300>  
 <302> MMP14  
 <310> NM004995

30          <400> 103  
 atgtctcccg ccccaagacc ccccccgttgt ctccctgtcc cccctgctcac gctccggcacc 60  
 ggcctcgccct ccctcggttc ggcccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120  
 caaatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtacccaca cacagcgctc acccccagtca 180  
 35          ctctcagcgg ccatecgctgc catcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240  
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300  
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360  
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtggcga gtatgcccaca 420  
 tacgaggccca ttgcgaaggc gttccgcgtg tggagagtg ccacaccat ggcgttccgc 480  
 40          gaggtgcctt atgcctacat ccgtgaggcc catgagaagc agggccacat catgatcttc 540  
 tttccggagg gtttccatgg cgacacgcg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600  
 catgcctact tcccaggccc caacatttggaa ggagacaccc actttgactc tgccgagcc 660  
 tgactgtca ggaatgagga tctgaatggaa aatgacatct tccctgggtc tgcacgag 720  
 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgcacccct cggccatcat ggcaccctt 780  
 45          taccagtggc tggacacggc gaattttgtg ctggccgatg atgaccgcgg gggcatccag 840  
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
 tcccgccctt ctgttctga taaaacccaaa aaccccaacct atggggccaa catctgtgac 960  
 ggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020  
 ttctgggggg tgaggaataa ccaagtgtat gatggatacc caatgcccatt tggccagttc 1080  
 50          tggcgccggc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgctc 1140  
 ttcttcaaaag gagacaagca ttgggtgttt gatggggct cccttggaaacc tggctaccct 1200  
 aagcacatca aggagctggg cccggggctg cttaccgcgca agattgtatgc tgctctttc 1260  
 tgatgcccata tggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
 gagctcagggg cagttggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctgggaa agggatccct 1380  
 55          gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagttt tcacttactt ctacaagggg 1440  
 aacaaataact gggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagtca 1500  
 gccctgaggg actggatggg ctggccatcg ggaggccggc cggatgggg gactgaggag 1560  
 gagacgggg tgatcatcat tgaggtggac gaggaggccg gggggccgt gacgcggcgt 1620  
 gcccgtggc tgccctgtct gctgtctgc ctgggtgtgg cgggtggccct tgcagtcttc 1680  
 ttcttcagac gccatgggac ccccaaggcga ctgtctact gccagcgttc cctgtctggac 1740  
 aagggtctga 1749

60          <210> 104  
 <211> 2010  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> MMP15  
<310> NM002428

5                   <400> 104  
atgggcagcg acccgagcgc gcccggacgg ccgggctgga cgggcagcct cctcggcgac 60  
cgggaggagg cggcgccgccc gcgactgctg ccgctgctcc tggtgcttct gggctgcctg 120  
ggccttggcg tagcggccga agacgcggag gtccatgccc agaactggct gggctttat 180  
10                ggctacctgc ctcagccca ggcgcataatg tccaccatgc gttcccccata gatcttggcc 240  
tcggcccttg cagagatcga ggcgttctac gggatcccag tcaccgggtgt gtcgcacgaa 300  
gagaccaagg agtggatgaa ggggcggccg tgggggtgtc cagaccgtt cggggtacgaa 360  
gtgaaagcca acctgcggcg ggcgttggaa agtgcacgc ccacccggag gaagtggaaac 420  
aaccaccatc tgaccccttgc catccagaac tacacggaga agtgggtctg gtaccactcg 480  
15                atggaggccg tgcgcaggcc ctccgcgtg tggggacgg ccaccccccggat ggtttcccg 540  
gaggtgcctt atgaggacat cggcgccgg cgacagaagg aggccgacat catggtactc 600  
tttgcctctg gcttccacgg cgacagctcg ccgttgcgtg gcaccgggtgg ctttctggcc 660  
cacgcctatt tccctggccc cggccttaggc ggggacaccc attttgcgc agatgagccc 720  
tggacccctt ccagcactga cctgcattggaa aacaacccctt tcctgggtggc agtgcacatgag 780  
20                ctggggccacg cgctggggct ggagcactcc agcaacccca atgcacatcat ggcgccttc 840  
taccagtggaa aggacgttga caacttcaag ctggccgggg acgatctccg tggcatccag 900  
cagctctacg gtaccccaaga cggtcagccaa cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960  
ccacggccggc caggccggcc tgaccacccgg cccggccggcc ctcccccggcc accacccccc 1020  
ggtggggaaagg cagagccggc cccaaaggccg ggcccccggcc tccagccccc agccacacag 1080  
25                cgcccccgacc agtatggggcc caacatgc gacggggact ttgacacatggccatgctt 1140  
cgccggggaga tggtcgttgc caaggccggc tgggtctggc gatggccggca caaccggcgtc 1200  
ctggacaact atccccatggcc catccggcact ttctgggtgt gtctggccgg tgacatcagt 1260  
gctgcctacg agcgccaaaga cggtcgtttt gtcttttca aaggtggaccg ctactggctc 1320  
tttcggagaag cgaaccttggaa gcccggctac ccacagccgc tgaccagcta tggcctggcc 1380  
30                atccccatgt accgcatttga cacggccatc tgggtggggc ccacaggccca caccccttc 1440  
ttccaagagg acaggtactg ggcgttcaac gaggagacac agcgtggaga ccctgggtac 1500  
ccaaagccca tcagtgctg gcaggggatc cctgcctccc cttaaggggc cttcctgagc 1560  
aatgacgcag cctacacca tttctacaag ggcacccaaat actggaaatt cgacaatgag 1620  
cgctctggca tggagccggc ctaccccaag tccatctgc gggacttcat gggctgcccag 1680  
35                gagcacgtgg agccaggcccccc cccatggccc gacgtggccc ggccggccctt caaccccccac 1740  
gggggtgcag agccggggccggc ggcacggcga gaggggcgaat tggggatgg gatggggac 1800  
ttttggggccg gggtaaccaa ggacggggccg agccgcgtgg tggtcgtatggggatgg 1860  
gcacggacgg tgaacgttgc gatgggtgtc gtgcactgc tgctgtctg ctgcgtccctg 1920  
ggcctcacct acgcgttgcgtt gcaatgcaccc gcaagggtt ggcacacgtt cctgttttac 1980  
40                tgcaagcgctt cgctgcaggaa gtgggtctga 2010

45                <210> 105  
<211> 1824  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50                <300>  
<302> MMP16  
<310> NM005941

55                <400> 105  
atgatcttac tcacatttgc cactggaaaga cgggttggatt tcgtgcattca ttcgggggtg 60  
tttttcttgc aaaccttgc ttggatttttgc tggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc 120  
tcaatgtgg aggtttgtt acaaaaggatc ggcttaccccttc caccgactga ccccaagaatg 180  
tcagtgcgtgc gcttgcaga gaccatgcag tctgccttgc tggatgttgc tggatgttgc 240  
ggcattaaaca tgacagggaaa agtggacaca aacacaatggactggatggaa gaaaggccccca 300  
tgccgtgtac ctggccggc acggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc 360  
gcattgttgc gacagaaatg gacggccatc acatgttgc tggatgttgc tggatgttgc 420  
60                ccaaaaggatg gacggccatc acatgttgc tggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc 480  
aatgttactc ctctgttgcatt tggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc 540  
gatgttgcgtt tggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc tggatgttgc 600

5 ggagagggag gatTTTggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660  
 catttgact cagatgagcc atggacacta gaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720  
 tttctttag cagtccatga actggacat gctctggat tggagaccc caatgacccc 780  
 actgcccata tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actaccta 840  
 10 gatgatttac agggcatcca gaaaatata ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900  
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960  
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccg agccaaaccc 1020  
 aacatctgtg atggaaactt taacactcta gctattttc gtcgtgagat gtttgggg 1080  
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140  
 15 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagttatga aaatagcgac 1200  
 gggaaattttg tggatctttaa agtgaaacaaa tattgggtgt tcaaggatc aactcttcaa 1260  
 cctggattacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccccta tggattgtat 1320  
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgaaaa acctattttc tcaaggaga cagatattgg 1380  
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cttggctatc ccaagccaaat cacagtctgg 1440  
 20 aaaggatcc tgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500  
 ttctacaagaa gaaaggagta ttggaaattt aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560  
 catccaagat ccacatctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620  
 gaaggacaca gcccaccaga tgatgttagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680  
 actgtgaaag ccatacgat tgcattttcc tgcattttgg cttatgcct cttgtattt 1740  
 25 gtttacactg tggatccatg caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800  
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 106  
 <211> 1560  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

30 <300>  
 <302> MMP17  
 <310> NM004141

35 <400> 106  
 atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcacatccgg acgaggccac cctggccctg 60  
 atgaaaaccc cacgctgttc cctggccagac cttccctgtcc tgaccaggac tcgcaggaga 120  
 cgcaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaaacc tgcgtggag ggtccggacg 180  
 ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acgggtgcgtg cactcatgtt ctaacgcctc 240  
 aaggtctggg ggcacattgc gccccctgaac ttccacgggg tggcggggcag caccggccac 300  
 atccagatcg acttctccaa ggcgcaccat aacgcacggct acccccttcga cggccccggc 360  
 40 ggcacccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca cgcgggggaa caccacttt 420  
 gacgtacg acggctggac cttccgttcc tcggatgccc acggatgga cctgtttgca 480  
 gtggctgtcc acgagttttg ccacgcctt gggtaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540  
 atcatgcggc cgtactacca gggcccggtg ggtgacccgc tgcgttgcg gtccttctac 600  
 gaggacaagg tgcgtgttgc gcaactgtac ggtgtgggg agtctgtgtc tcccaacggcg 660  
 45 cggccccggg agccctccct gtcggggag ccccccagaca accgggtccag cggccccggc 720  
 aggaaggacg tggcccccacat atgcacgtact cacttttgcg cgggtggccca gatccgggg 780  
 gaagtttttct tcttccaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccc gacctgggt 840  
 tccctgcagc cggcacagat gcacccgttc tggcggggcc tgcgtgttgc cttggacacgc 900  
 gtggacgcgg 50 tgcgttgcg caccacgcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960  
 tactgggtgt tcaaggacaa taacgttagag gaaggatacc cgcgcggcgt ctccgttcc 1020  
 agcctcccccgc ctggccgcatt cgcacgttgc ttctccctggg cccacaatgtt caggacttt 1080  
 ttcttttaagg accagctgtt cttggcgttac gatgaccaca cggggacccat ggaccccccgc 1140  
 taccggccccc agagccccctt gtggagggggt gtcggggccat cgcgttgcgac cggccatgcgc 1200  
 tggccgcacg 55 gtggcccttca cttctccgtt ggcggggatg actggaaatgt gtcggatggc 1260  
 gagctggagg tggccacccgg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgg 1320  
 gactcacagg ccgtatggatc tgcgtgttgc ggcgtggacg cggcggggcc gccccggcc 1380  
 cctccaggac aacatgcacca ggcgcgttgc gaggacgggtt acggatgtt ctcatgcacc 1440  
 tctggggcat cctctccccc gggggccca gggccactgg tggctggccat catgtgttgc 1500  
 ctgtgttgcgc cactgttccacc agggccctt gggatggccccc gacgttatgt 1560

<210> 107

<211> 1983  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> MMP2  
<310> NM004530

<400> 107

10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtccccc tgagggcgct ctgtctcctg 60  
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcggcg ccgtcgccca tcatacgat ccccgccgat 120  
gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180  
cccaaggaga gctgcaacct gtttgcgtg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240  
tttggactgc cccagacagg tgatctgac cagaataccca tcgagaccat gccgaagcca 300  
15 cgctcgccga accccagatgt ggccaaactac aacttcttcc ctcgcgaagcc caagtggac 360  
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacccgt atctgaccc agagacagt 420  
gatgatgcct ttgctcgtc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gccggtttct 480  
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540  
ggataccccc ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ctttcgcggc aggcaactgg 600  
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgtg gagctatgga ctttgggaga aggccaagt 660  
gtccgtgtga agtatggca cggccatggg gagaactgtc agttccctt ctgttcaat 720  
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcggc atggcttctt ctgggtgtcc 780  
accacactaca actttgagaa ggtatggcaag tacggctttc gtcccatgtc agccctgttc 840  
accatggcg gcaacgctga aggacagcccc tcgaatgtt cattccgtt ccagggcaca 900  
25 tcctatgaca gtcgaccac tgaggccgc acggatggc accgctggc cggcaccact 960  
gaggactacg accgcgacaa gaagatggc ttctgcctg agaccgcatt gtccactgtt 1020  
ggtgggaaact cagaagggtgc cccctgtgtc ttccccttca ctttctggg caacaaat 1080  
gagagctgca ccagcgccgg ccgcgtgac gggaaagatgt ggtgtgcac cacagccaa 1140  
tacgtgacg accgcaagt gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcg 1200  
30 gcagccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagact cccaaagaccc tggggccctg 1260  
atggcaccca tttacacca caccagaac ttccgtctgt cccaggatgtc catcaaggc 1320  
attcaggagc tctatgggc ctctcctgac attgaccttgc gcacccggcc caccggccaca 1380  
ctggggccctg tcactcctga gatctgcaaa caggacatgt tattttatgg catcgctc 1440  
atccgtgggtg agatcttctt ctcaaggac cgggttattt ggcggactgt gacgcccacgt 1500  
35 gacaagccca tggggccctt gctgggtggc acatttgcgtc ctgagctccc ggaaaagatt 1560  
gatcggtat acggggccc acaggaggag aaggctgtt tctttgcagg gaatgaatac 1620  
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaaaaaa agccactgtc cagcctggg 1680  
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgtcc gcctttaact ggagaaaaaa caagaagaca 1740  
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgggg tgaagaagaa aatggatcct 1800  
40 ggtttccca agctcatcg agatgcctgg aatgcacatcc cggataaccc ggtatggcg 1860  
gtggacctgc agggcgccgg tcacagctac ttcttcaagg gtgcotatta cctgaagctg 1920  
gagaacaaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980  
tga 1983

45 <210> 108  
<211> 1434  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> MMP2  
<310> XM006271

55 <300>  
<302> MMP3  
<310> XM006271

<400> 108

60 atgaagagtc ttccaaatccct actgttgcgt tgcggtggcag tttgctcagc ctatccattt 60  
gatggagctg caaggggtga ggacaccacg atgaaccttgc ttcaaaaaata tctagaaaaac 120  
tactacgacc tcgaaaaaaa tttgtttagga gaaaggacag tggtcctgtt 180

	gtaaaaaaaaa	tccgagaaaat	gcagaagttc	cttggattgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcbcgaagccc	aggtgtggag	ttcctgacgt	tgttcacttc	300
	agaacccccc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaacccacc	ttacatacag	gattgtgaat	360
5	tatacaccag	atggccaaa	agatgctgtt	gattctgctg	ttgagaaaagc	tctgaaagtc	420
	tgggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tgaaaatgtt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tggccaggg	attaatggag	atgcccactt	tgtatgtat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aatttatttc	tcgttgcgtc	tcatgaaatt	660
10	ggccactccc	tgggtcttct	tcactcagcc	aacactgaag	ctttgatgt	cccaactctat	720
	cactcactca	cagacctgac	tcgggtccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tccctctatg	gacccccc	tgactccctt	gagacccccc	tggtacccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaac	ctgggaccc	agccaaactgt	gatcctgctt	tgccttta	tgtgtcagc	900
	actctgagg	gagaaatctt	gatcttaaaa	gacaggcact	tttggcgc	atccctcagg	960
15	aagtttgaac	ctgaatttca	tttgcattct	tcattttggc	catcttcc	ttcaggcgt	1020
	gatggcccat	atgaagttac	tagcaaggac	ctcggttca	tttttaaagg	aatcaattt	1080
	tggccatca	gaggaaatgt	ggtaacgt	ggatacccaa	gaggcatcca	cacccttaggt	1140
	ttccctccaa	ccgtgaggaa	aatcgatgca	gccatttctt	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tatttctttt	tagaggacaa	atactggaga	tttgcattgt	agagaaattt	catggagcca	1260
20	ggcttccca	agcaaatacg	tgaagactt	ccaggattt	actcaaagat	tgtatgtt	1320
	tttgaagaat	ttgggttctt	ttatttctt	actggatctt	cacatttgg	gtttgaccca	1380
	aatgcaaaga	aagtgcacaca	cacttgaag	agtaacagct	ggcttaattt	ttga	1434
25	<210> 109						
	<211> 1404						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> MMP8						
	<310> NM002424						
	<400> 109						
35	atgttctccc	tgaagacgt	tccatttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
	tttcctgtat	tttctaaaga	gaaaaataca	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaaagttc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagtct	acaaggaaga	atggactaa	tgtatgtt	180
	gaaaagctt	aagaaatgtc	cgatgtttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaatgtag	240
	gaaactctgg	acatgtatgg	aaagctcgc	tgtggatgtc	ctgacagtgg	tggtttatg	300
40	ttaacccca	gaaacccca	gtgggacgc	actaacttga	cctacaggat	tcgaaactat	360
	accccacagc	tgtcagaggc	tgaggttagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgc	cacccctcat	tttaccagg	atctcacagg	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gtttttacc	aaagagatca	cggtgacat	tctccattt	atggacccaa	tggaaatccct	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaaaggat	ggaggatgt	ctcattttga	tgccgaagaa	600
45	acatggacca	acacccctgc	aaatttacaac	tttgcatttgc	tgcatttgc	tgaattttggc	660
	cattttttgg	ggctcgctca	ctccctgc	cctggcct	tgatgtatcc	caactatgt	720
	ttcagggaaa	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaaccc	tatccaacct	actggacccaa	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccaaggat	catttgcatt	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
50	agttacttct	ggagaaggca	tcctcagct	caaagagtcg	aaatgaattt	tatttctctt	960
	ttctggccat	cccttccaa	tggtatacag	gctgttatg	aaatgttgc	cagagaccc	1020
	attttccat	ttaaaggca	ccaatactgg	gctctgatgt	gctatgtat	tctgcaagg	1080
	tatcccaagg	atataatcaa	ctatggctt	cccagcagcg	tccaaatgt	tgacgcagct	1140
	gttttctaca	gaagtaaaac	atacttctt	gtaaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
55	caaagacaat	tcatggagcc	aggttatccc	aaaagcatat	caggtgcctt	tccaggaata	1260
	gagatataag	tttgcatttgc	tttccagca	gaacatttct	tccatgttctt	cagtggacca	1320
	agatattacg	catttgcatt	tatttgcatt	agatgttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtatgtatgg	ctga				1404
60	<210> 110						
	<211> 2124						
	<212> DNA						

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagcctct ggcagccccct ggtcctggtg ctccctggtg tgggctgctg ctttgcgtgcc 60  
cccagacagc gccagtcac ccttgcgtc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120

10 gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatgggt acactcgggt ggcagagatg 180  
cgtggagagt cgaatctct ggggcctgcg ctgctgttc tccagaagca actgtccctg 240

cccagagaccg gtgagctgga taggcacacg ctgaaggcca tgcgaacccc acgggtgcggg 300  
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccctt gagggcgcacc tcaagtggca ccaccacaac 360

atcacctt ggtatccaaa ctactcgaa gacttgcgcg gggcggtgat tgacgacgc 420  
15 tttggccgcg ctttcgcact gtggagcgcg gtgacgcgc tcacccatc tcgcgtgtac 480

agccggacg cagacatcg catccagttt ggtgtcgagg agcacggaga cgggtatccc 540  
ttcgcacggg aggacgggtt cctggcacac gccttcctc ctggccccc cattcaggga 600

gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgctgt ggttccaact 660  
cggttggaa acgcagatgg cgccgcctgc cacttccct tcacatccga gggccgcctc 720

20 tactctgcct gcaccacccga cggtcgctcc gacggcttgc cttggcgcag taccacggcc 780  
aactacgaca ccgcacgaccg gtttgcgttc tgcggcagcg agagactcta caccaggac 840

ggcaatgctg atgggaaacc ctgcagatccatc tccaaaggcca atccctactcc 900  
gcctgcacca cggacggctcg ctccgcacggc taccgttgtt ggcgcaccac cgccaaactac 960

gaccgggaca agcttcccg ctctggcccg acccgagctg actcgacggt gatggggggc 1020  
25 aactcggcg gggagctgtg cgttcccttc ttcactttcc tgggttaagga gtactcgacc 1080

tgtaccagcg agggcccgcc agatggggcgc ctctggtgcg ctaccaccc gaaacttgc 1140  
agcacaaga agtgggggtt ctgcccggac caaggatata gtttgcgtt cgtggccggc 1200

catgagttcg gccacgcgt gggcttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260  
cctatgtacc gttcaactga gggggccccc ttgcataagg acgacgtgaa tgcatccgg 1320

30 caccctctatg gtcctcgcccc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380  
cccacggctc cccccacggcgt ctgccccacc ggacccccccttgcaccc ctcagagcgc 1440

cccacagctg gccccacagg tccccctca gtcggcccca cagggtcccc cactgctggc 1500  
ccttctacgg ccactactgt gccttgcgtt cgggtggacg atgcctgcaa cgtgaacato 1560

ttcgcacgcca tgcggagat tgggaaaccag ctgtatccatc tcaaggatgg gaagtactgg 1620  
35 cgattctctg agggcagggg gggccggccg caggggcccttgc cgttccatc cgacaagtgg 1680

cccgctgc cccgcacgt ggactcggtc ttggggggc ggtctccaa gaagcttttc 1740  
ttttctctg ggcgcctgggtt gtgggtgtac acaggcgctg cgggtgtgg cccgaggcg 1800

ctggacaagc tggggcttggg agccgcgtg gcccgggtga cggggccctt cgggagtgcc 1860  
agggggaaaga tgctgtgtt cagggccgg cgcctctggg gtgcacgt gaaaggcgcag 1920

40 atggtgatc cccggagcgc cagcgagggtt gaccggatgt tccccgggtt gccttggac 1980  
acgcacgacg tcttccagta ccgcggggaaa gccttccatc gccaggaccg cttctactgg 2040

cgctgtgtt cccggaggtt gttgaaccag gtggaccaag tgggtacgt gacccatgac 2100  
atccctgcagt gcccgtggaa ctatc 2124

45 <210> 111  
<211> 2019  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> PKC alpha  
<310> NM002737

55 <400> 111  
atggctgacg ttttccccggg caacgactcc acggcgcttc aggacgtggc caaccgccttc 60  
gcccccaaaag gggcgcttag gcaagaagaaac gtgcacgggg tgaaggacca caaatttcac 120

gccccgttc tcaaggcacc caccctctgc agccactgtca cccgacttcat ctgggggttt 180  
gggaaacaag gcttccagtg ccaagtttgc tgggggttgc tccacaagag gtgcacatgaa 240

60 tttttttttt tttttttttt ggggtggat aaggggcccg acactgtatca ccccaaggagc 300  
aaggcacaatcc tcaaaaatcc cacttacggg agcccccaccc tctgcgtatca ctgtgggtca 360

ctgctctatg gacttacccca tcaaggatgtt aatgtgaca cctgcgtatca gaaacgttcac 420

aagcaatgog tcatcaatgt ccccaagcctc tgcggaatgg atcacactga gaagaggggg 480  
 cgatttacc taaaggctga ggttgcgtat gaaaagctcc atgtcacagt acgagatgca 540  
 aaaaatctaa tccctatgga tccaaacggg ctttcagatc cttatgtgaa gctgaaactt 600  
 attctgtatc ccaagaatga aagcaagcaa aaaaccaaaa ccatccgctc cacactaaat 660  
 5 ccgcagtggaa atgagtctt tacattcaaa ttgaaacctt cagacaaaga ccgacgactg 720  
 tctgtagaaa tctggactg ggatcgaaca acaaggaatg acttcatggg atcccttcc 780  
 tttggagttt cggagctgtat gaagatgcgg gccagtgat ggtacaagtt gcttaaccaa 840  
 gaagaaggtg agtactacaa cgtacccatt ccggaagggg acgaggaagg aaacatggaa 900  
 ctcaggcaga aattcgagaa agccaaactt ggcctgtt gcaacaaagt catcagtccc 960  
 10 tctgaagaca ggaaacaacc ttccaaacaac cttgaccgag tgaaactcac ggacttcaat 1020  
 ttcctcatgg tggtggaaa ggggagttt ggaaagggtgat tgcttgcga caggaaggc 1080  
 acagaagaac tgtatgcataa caaaatccgt aagaaggatg tggattca ggtatgtac 1140  
 gtggagtgca ccatggtaga aaagcgatc ttggccctgc ttgacaacc cccgttctt 1200  
 acgcagctgc actcctgtt ccagacatgt gatggctgt acttcgtcat ggaatatgtc 1260  
 15 aacgggtgggg acctcatgtt ccacattcgat caagtaggaa aatttaagga accacaagca 1320  
 gtattctatc cggcagagat ttccatcgat ttgttcttc ttcataaaag aggaatcatt 1380  
 tatagggatc tgaagttaga taacgtcatg ttggattcag aaggacatata caaaattgct 1440  
 gactttggga tgtgcaagga acacatgtat gatggagtcg cggaccaggac cttctgtggg 1500  
 20 actccagatt atatcgcccc agagataatc gtttatcagc cgtatggaa atctgtggac 1560  
 tggtgggcct atggcgttcc gttgtatgaa atgcttgcg ggcagctcc atttgcgtt 1620  
 gaagatgaag acgagctatt tcagtcatac atggagcaca acgtttccata tccaaaatcc 1680  
 ttgtccaaagg aggctgttc tatctgcaaa ggactgtatgat cccaaacaccc agccaagcgg 1740  
 ctgggctgtg ggcctgaggg ggagagggac gtgagagagc atgccttcc cggaggatc 1800  
 gactttggaa aactggagaa caggagatc caggccacat tcaaggccaa agtgtgtggc 1860  
 25 aaaggagcag agaacttgc caagtttc acacgaggac agcccttcc aacaccacct 1920  
 gatcagctgg tttatgttca catagaccat tctgtatgg aagggttctc gtatgtcaac 1980  
 ccccaatggt tgccacccat cttacagatg gcaatgtatg 2019  
  
 30 <210> 112  
 <211> 2022  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 35 <300>  
 <302> PKC beta  
 <310> X07109  
  
 <400> 112  
 40 atggctgacc cggctgcggg gcccggcccg agcgagggcg aggagagcac cgtgcgttc 60  
 gcccggcaaaag gcccctccg gcagaagaac gtgcgttgc tcaagaacca caaattcacc 120  
 gcccgttctc tcaaggcagcc caccctctgc agccactgca ccgacttcata ctggggcttc 180  
 gggaaaggcagg gattccactg ccaagttgc tgcttgcgtt tgccacaagcg gtgcgtatgaa 240  
 tttgtcacat tccctgtccc tggcgtgtac aagggtccag cttccatgtat ccccccgcagc 300  
 45 aaacacaatgt ttaagatcca cacgtactcc agccccacgt tttgtgacca ctgtgggtca 360  
 ctgctgtatg gactcatcca ccagggatg aatgtgcata cctgcgtatgat gaatgtgcac 420  
 aaggcgtgcg tgatgaatgt tcccaatgt tggtgcaccc accacacggc ggcgcgcggc 480  
 cgcacatctaca tccaggccca catcgcacagg gacgtcctca ttgttgcgtt aagagatgt 540  
 aaaaacatgt tacctatgga ccccaatggc ctgtcgtatc cttacatgtaa actgaaactg 600  
 50 attcccgatc cccaaatgtatc gagcaaaacag aagaccaaaa ccatccaaatg ctccctcaac 660  
 cctgagtggaa atgagacatt tagatgttgc ctgaaagaat cggacaaaga cagaagactg 720  
 tcagtagaga tttgggatgt ggatttgacc agcaggaatg acttcatggg atctttgtcc 780  
 tttgggatgtt ctgaacttca gaaggccatgt gttgtatggc ggtttaaatgtt actgagccag 840  
 gaggaaggcgc agtacttcaat tggcgtgtcc acccagaag gaagtggaggc caatgaagaa 900  
 55 ctgcggcaga aatttggagag ggcacatgc agtcaggaa ccaaggtccc ggaagaaaaag 960  
 acgaccaaca ctgtctccaa atttgcatac aatggcaaca gagacccggat gaaactgacc 1020  
 gattttactt tcctaatgtt gttggggaaa ggcacgtttt gcaaggtcat gctttcagaa 1080  
 cggaaaaggca cagatgtatc ctatgtgtt aagatccatgtatc agaaggacgt tttgtatccaa 1140  
 gatgtatgcg tggagtgcac tatggatggg aagcggtgtt tggccctgc tgggaagccg 1200  
 60 ccccttcgtatcc cccagcttca ctctgttcc cagaccatgg accgcctgtat ctttgcgtat 1260  
 gagatgtatcga atggggcgat cctcatgtat cccatccatgc aagtggccg gttcaaggag 1320  
 ccccatgtgtt tattttacgc tgccatgtatc ggcacatgc tggatgttcc acagatgtatc 1380

ggcatcattt accgtgaccc aaaacttgc aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440  
 aagattgcgg attttggcat gtgtaaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500  
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattt ctatcagcc ctatggaaag 1560  
 tccgtggatt ggtggcatt tggagtccctg ctgtatgaaa tggtggctgg gcaggcaccc 1620  
 5 tttgaagggg aggatgaaga tgaactttc caatccatca tggAACACAA cgtggcttat 1680  
 cccaagtctt tgtccaagga agctgtggcc atctgcaag ggctgtatgac caaacaccca 1740  
 ggcAACGTC tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtata tcaaagagca tgcattttc 1800  
 cggtatattt attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaa 1860  
 gcttgtggc gaaatgtga aaacttcgac cgatTTCA cccggcatcc accagtccta 1920  
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980  
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113  
 15 <211> 2031  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 20 <302> PKC delta  
 <310> NM006254

<400> 113  
 25 atggcgcctt tcctgcgcatt cgccttcaac tcctatgaggc tgggctccct gcaggccgag 60  
 gacgaggcgaa accagccctt ctgtggcgat aagatgaagg aggccgtcag cacagagcgt 120  
 gggAAAACAC tggtgccagaa gaagccgacc atgtatcctt agtggaaatgc gacgttcgtat 180  
 gcccacatct atgaggggcg cgtcatccag attgtgttca tgcgggcagc agaggagcc 240  
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgggtcggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300  
 30 aaggctgagt tctggctggc cctgcagccct caggccaaagg tggatgtgc tggatgtat 360  
 ttccctggagg acgtggattt caaacaatct atgcgcagtg aggacggaggc caagttccca 420  
 acgatgaacc gcccggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480  
 tttatcgcca ccttcttgg gcaacccacc ttctgttctg tggcaaaaaga ctttgcgttgg 540  
 ggcctcaaca agcaaggctt caaatgcagg caatgtaaacg ctgcacatcca caagaaatgc 600  
 atcgacaaga tcatcgccag atgcactggc accgcggcca acagccgggaa cactatattc 660  
 35 cagaaagaagc gtttcaacat cgacatggc caccgcctca aggttcacaa ctacatgagc 720  
 cccacccattt ctgttgcactg cggcggcgat ctctggggac tggtaagca gggattaaag 780  
 tgtgaagact gccggcatgaa tgggtcaccat aaatgccccgg agaaagggtggc caacctctgc 840  
 ggcatcaacc agaaggcttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctccccc 900  
 40 agatcagact cagccttcctc agagcctgtt gggatataatc agggtttgcgaa gaagaagacc 960  
 ggagttgtgtt gggaggacat gcaagacaac agtgggaccc acggcaagat ctgggaggcc 1020  
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcattt ttccacaagg tcctggggaa aggcagcttc 1080  
 gggaaagggtgc tgggtggaga gctgaaggcc agaggagat actctgcattt caaggccctc 1140  
 aagaaggatg tggtcctgtt cgacgcacgc gtggagtgc ccatgggttgc gaaggccgg 1200  
 45 ctgacacttgc ccccgagagaa tccctttctc acccaccatca tctgcaccc ccagaccaag 1260  
 gaccacctgt tttttgtat gggttccctc aacgggggggg acctgtatgtt ccacatccag 1320  
 gacaaaggcc gctttgtat ctaccgtgcc acgtttatgc ccgtgtatgtt aatgtgttgg 1380  
 ctgcgttttcc tacacagcaa gggcatatt tacaggggcc tcaactgttgc caatgtgttgc 1440  
 ttggacccggg atggccacat caagattgtcc gactttggaa tggtaaagaagaa gaacatattc 1500  
 50 gggggagagcc gggccagccat ctctgcggc acccctgtact atatgcggcc ttgagatctt 1560  
 cagggccttgc agtacacatt ctctgtggac tgggtgttcc tcgggggtct tctgtacgag 1620  
 atgctcattt ggcaggcccc ctccatgggt gatgtatggg atgaacttcc cgagtcattc 1680  
 cgtgtggaca cggccacattt tccccgtgg atcaccaagg agtccaaagg catcctggag 1740  
 aagctttttt aaaggaaacc aaccaagagg ctggaaatgtt cggaaacat caaaatccac 1800  
 55 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttggaa gccacccttc 1860  
 aggccccaaag tgaagtccacc cagagactac agtaactttt accaggagtt cctgaacgag 1920  
 aaggcgcggcc tctccatcag cggacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980  
 gctggcttcc cttttgttca ccccaatttcc gggccacccctt tggaaagattt a 2031

<210> 114  
 60 <211> 2049  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

5 <300>  
 <302> PKC eta  
 <310> NM006255  
  
 10 <400> 114  
 atgtcgctcg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcacgg tgaggcagtg 60  
 gggctgcagc ccacccgctg gtcctgcgc cactcgctct tcaagaaggg ccaccagctg 120  
 ctggaccctt atctgacggt gagcgtggac caggtgcgcg tggccagac cagcaccaag 180  
 cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagtttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240  
 cacctcgagt tggccgtt ccacgagacc cccctggct acgacttcgt ggccaactgc 300  
 accctcgagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgctt cgacacaccc cgagggttgg 360  
 gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttacgg gagtttact 420  
 15 gaagctactc tccagagaga ccggatcttc aaacattta ccaggaagcg ccaaagggt 480  
 atgcgaaggc gagtccacca gataatggc cacaaggta tggccacgt tctgaggcag 540  
 cccacctact gctctactg cagggagttt atctggggag tgtttggaa acagggttat 600  
 cagtgcacaa tgcacccat aaacgctgcc atcatctaat tggtacagoc 660  
 tgcgttgc aaaaatata taacaaatgt gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720  
 20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780  
 tggctcac tgcgttggg aataatgcgca aaggacttc agttaaaat atgtaaaatg 840  
 aatgtgcata ttgcgttgc agcgaacgtg gcccctaact gtgggttata tgccgtggaa 900  
 cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caacccggaa atatttctcc aacctcgaaa 960  
 ctgcgttccaa gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaaga aggaaatggg 1020  
 25 attgggggttta attctccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtggt 1080  
 gggaaaggggg gttttggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aaaaacagg agacctctat 1140  
 gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgtt ctgcgttggat atgtgttggaa atgcaccatg 1200  
 accggaaaaaa ggtctgtc tctggcccgc aatccccct tcctcactca gttgttctgc 1260  
 30 tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggat ttgtaatgg gggtgactt 1320  
 atgttccaca ttcaaaatgt tcgtcgaaaa gatgaaggac gagctcgctt ctatgtcga 1380  
 gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctata gatctgaaa 1440  
 ctggacaatg tcctgttgg ccacggggg cactgttaa tggcagactt cgaaatgtgc 1500  
 aaggaggggg tttgcaatgg tgcaccacg gccacattt ctggcacgcg agactatatc 1560  
 gctccagaga tcctccagga aatgtgttac gggcctgcag tagactggg ggcataatggc 1620  
 35 gtgttgcct atgatgtct ctgtgttac ggcctttt aggagagaa tgaagatgac 1680  
 ctctttgagg ccatactgaa tggatggatg gtctaccctt cctggctcca tgaagatgcc 1740  
 acagggtatcc taaaatctt catgaccaag aacccca tgcgttggg cagcctgact 1800  
 cagggggcg agcacccat tggagacat ctttttttta agggaaatcga ctggccccag 1860  
 40 ctgaaccatc gccaataga accgccttcc agacccagaa tcaatcccg agaagatgtc 1920  
 agtaatttt accctgactt cataaaggaa gagccagtt taactccat tgatgaggaa 1980  
 catttccaa tgattaacca ggtatggat agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040  
 caaccatag 2049  
  
 45 <210> 115  
 <211> 948  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 50 <300>  
 <302> PKC epsilon  
 <310> XM002370  
  
 <400> 115  
 55 atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgtc tgaaggctt aaagaaggac 60  
 gtcatccctt agatgtatg cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120  
 gcacggaaac acccgatctt taccctactc tactgtctt tccagacca ggaccgcctc 180  
 ttttcgtca tggatatgt aatgtgttgg gacccatgt ttccatgttca ggcgtcccg 240  
 aaattcgacg agcctgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcgcc cctcatgtt 300  
 60 ctccaccagc atggagtcat ctacaggat ttgaaactgg acaacatct tctggatgtc 360  
 gaagggtact gcaaggcggc tgcacttcggg atgtgcacgg aaggattct gaatgggttg 420  
 acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagetc ctgagatct gcaggagtt 480



	atgtatgata	agatcctgct	ttttcgccat	gaccctacct	ctgaaaacat	ccttcagctg	60
	gtgaaagcgg	ccagtatat	ccaggaaggc	gatcttattt	aagtgtctt	gtcagcttc	120
	gcacaccc	aagacttca	gattcgccc	cacgtctct	ttgttcattt	atacagagct	180
5	ccagcttct	gtgatca	tggagaaatg	ctgtggggc	tggta	ctca	240
	tgtgaagggt	gtggctgaa	ttaccataag	agatgtc	ataaaatacc	caacaattgc	300
	agcgggtgt	ggcggagaag	gctctcaaa	tttccctca	ctggggtc	caccatccgc	360
	acatcatctg	ctgaactctc	tacaagtgc	cctgatgagc	cccttctgc	aaaatcacca	420
10	tcagagtctg	ttattggcg	agagaagagg	tcaaattctc	aatcatacat	tggacgacca	480
	attcacctt	acaagat	ttt	gatgtctaa	gtt	cgcacacatt	540
	tcctacaccc	ggcccacagt	gtgccagtt	tgcaagaagc	ttctgaagg	gttttcagg	600
	cagggcttgc	agtgc	tttgcagg	aactgccc	aacgttgc	accgaaagta	660
	ccaaacaact	gccttggcg	agtgaccatt	aatggagatt	tgcttagccc	tggggcagag	720
15	tctgatgtgg	tcatggaa	aggagggtat	gacaatgata	gtgaaaggaa	cagtgggctc	780
	atggatgata	tggaaaga	aatggtccaa	gatgcagaga	tggcaatggc	agagtgc	840
	aacgacagt	gcgagatgc	agatccagac	ccagaccac	aggacgc	cagaaccatc	900
	agtccatcaa	caagcaaca	tatcccact	atggggtag	tgcagtctgt	caaacacacg	960
	aaggagaaaa	gcagcacat	catgaaagaa	ggatggatg	tccactac	cagcaaggac	1020
20	acgctgcgg	aacggcacta	ttggagattt	gatgat	gtt	tttccagaat	1080
	gacacaggaa	gcaggtacta	caagggaaatt	cctttatctg	aaatttgc	tctggacca	1140
	gtaaaaaactt	cagcttaat	tccta	gccaatcc	attgttgc	aatcactac	1200
	gcaa	atgt	gggagaaaat	gtgg	tcaatc	ttccagccc	1260
	aacagtgtt	tcaccagt	cg	gatgtggc	ggatgtgg	gatagccatc	1320
25	cagcatgccc	ttatgcccgt	cattccaa	ggctcctcc	tgggtacagg	aaccaactt	1380
	cacagagata	tctctgtgag	tatttc	tcaaattgc	agattcaaga	aatatgtggac	1440
	atcagcacag	tatatc	cat	gaagtactt	gttctgg	gat	1500
	gtt	atggg	gaaaacatcg	ttt	tttgc	tttgc	1560
	ttacgat	ttac	aaacaaaca	ttt	tttgc	tttgc	1620
	cttcatc	cttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1680
30	gtt	ttatgg	aaaaactcca	tttgc	tttgc	tttgc	1740
	agttgc	cag	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1800
	cttcattt	aaaatatcg	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1860
	gtgtat	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1920
	aagtctt	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	1980
35	aacaagg	gtt	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2040
	acta	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2100
	cttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2160
	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2220
	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2280
40	gagcgt	taca	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2340
	gggtgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2400
	actga	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	tttgc	2451

45 <210> 118  
 <211> 2673  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <300>  
 <302> PKC nu  
 <310> NM005813

55 <400> 118  
 atgtctgaa ataa

ttccatcagcc	cagaagtctg	tattaccac	agctattct	60
gctgtgttcc	cagctgttcc	ttccgttca	agtcctaaga	120
tcta	atggaa	ttccgttca	cgggactctc	180
ttat	tttgc	accatca	accactca	240
ttttatct	tttgc	tttgc	tttgc	300
ttttatct	tttgc	tttgc	tttgc	360
ttttatct	tttgc	tttgc	tttgc	420
ttttatct	tttgc	tttgc	tttgc	480
ttttatct	tttgc	tttgc	tttgc	540

5 caaggactga aatgtgaagg ctgtggatta aattaccata aacgatgtgc cttcaagatt 600  
 ccaaataact gtagtggagt aagaaagaga cgtctgtcaa atgtatctt accaggacc 660  
 ggcctctcg ttccaagacc cctacagcct gaatatgtag cccttcccag tgaagagtca 720  
 catgtccacc aggaaccaag taagagaatt ccttcttggaa gtggcgccc aatctggatg 780  
 10 gaaaagatgg taatgtcgag agtggaaatgtt ccacacacat ttgctgttca ctcttacacc 840  
 cgtcccacga tatgtcagta ctgcaagcgg ttactgaaag gcctcttcg ccaaggaatg 900  
 cagtgtaaag attgcaaaattt caactgccc aaacgctgtg catcaaaagt accaagagac 960  
 tgccttggag aggttactttt caatggagaa ccttccagtc tggaaacaga tacagatata 1020  
 ccaatggata ttgacaataa ttgacataat agtgatagta gtcggggtt ggatgacaca 1080  
 15 gaagagccat caccggcaga agataagatg ttcttcttgg atccatctga tctcgatgtg 1140  
 gaaagagatg aagaagccgt taaaacaatc agtccatcaa caagcaataa tattcccgcta 1200  
 atgagggttg tacaatccat caagcacaca aagaggaaga gcagcacaat ggtgaaggaa 1260  
 gggtggatgg tccattcac cagcaggat aacctggtt agggcattt ttggagactt 1320  
 20 gacagcaataat gtcttaacattt attcagaatc gatctggatggatggatggatggatgg 1380  
 ccaatccatc aatttctccg cataatctca cccatggatggatggatggatggatggatgg 1440  
 agcaatccac actgttttga aatcattact gatactatgg tataacttcgt ttgtgagaac 1500  
 aatggggaca gctctcataa tccctgttctt gctgccactg gagttggact tgatgttagca 1560  
 25 cagagctggg aaaaagacaat tcgccaagcc tccatgttctt ttactcctca agcaagtgtt 1620  
 tgcacttctc cagggcaagg gaaagatcac aaagattttt ctacaagtat ctctgtatct 1680  
 aattgtcaga ttcaggagaa tggatgttccatc agtactgtt accagatctt tgcagatgag 1740  
 gtgcttgggtt caggccgtt tggcatcgatc tggatgttccatc tggatgttccatc 1800  
 30 gatgtggcta taaaatgtt tgataagatg cccatcgatc tggatgttccatc 1860  
 cgtaatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 1920  
 atggttggatggatggatggatggatggatggatggatggatggatggatggatggatggatgg 1980  
 35 gaaatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 2040  
 acacagatccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 2100  
 tttggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 2160  
 gcatacttag cccatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 2220  
 40 <210> 119  
 <211> 2121  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 45 <302> PKC tau  
 <310> NM006257  
 <400> 119  
 atgtcgccat ttcttcggat tggcttgcctt aactttgact gcgggtcctg ccagtcttgc 60  
 50 cagggcgagg ctgttaaccc ttactgtgttgcgtt gtcgtcgatc aagagtatgtt cgaatcgatc 120  
 aacggggcaga tggatgttccatc gaaaagccctt accatgttccatc caccctggatc cagcactttt 180  
 gatgtttccatc tcaacaaggatc aagagtatgttccatc caccctggatc caccctggatc 240  
 ctcatctcttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 300  
 gggaaaggatc aatatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 360  
 55 tactttctgg aatgtgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 420  
 gctttgttccatc agcgccgggg tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 480  
 gagtttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 540  
 tggggccttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 600  
 60 tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 660  
 ttccacaaggatc aagatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 720  
 agcccgacccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 780  
 aagtgtgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 840

50 cagggcgagg ctgttaaccc ttactgtgttgcgtt gtcgtcgatc aagagtatgtt cgaatcgatc 120  
 aacggggcaga tggatgttccatc gaaaagccctt accatgttccatc caccctggatc cagcactttt 180  
 gatgtttccatc tcaacaaggatc aagagtatgttccatc caccctggatc caccctggatc 240  
 ctcatctcttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 300  
 gggaaaggatc aatatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 360  
 55 tactttctgg aatgtgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 420  
 gctttgttccatc agcgccgggg tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 480  
 gagtttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 540  
 tggggccttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 600  
 tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 660  
 ttccacaaggatc aagatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 720  
 agcccgacccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 780  
 aagtgtgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc tggatgttccatc 840

5 tttggcataa accagaagct aatggctgaa gcgctggcca tgattgagag cactcaacag 900  
 gctcgctgtc taagagatac tgaacagatc ttccagagaag gtccggttgc aattggcttc 960  
 ccatgctcca tcaaaaatgtc agcaaggccg ccatgtttac cgacacccggg aaaaagagag 1020  
 ctcaggggca tttcctggga gtctccgtt gatgaggtgg ataaaatgtc ccatcttcca 1080  
 5 gaacctgaac tgaacaaaga aagacatct ctgcagatc aactaaaaat tgaggattt 1140  
 atcttgcaca aaatgttggg gaaaggaaatg tttggcaagg ttcccttgc agaattcaag 1200  
 aaaaaccaatc aatttttgc aataaaggcc ttaaagaagaat atgtgttgc gatggacatc 1260  
 gatgttgcgt gcacgtatgt agagaagaga gttcttcct tggcttggg gcatccgtt 1320  
 ctgacgcaca tggggatgtc attccagacc aaggaaaaacc ttcccttgc gatggactac 1380  
 10 ctcacacggag gggacttaat gtaccacatc caaagctgcc acaagttcga cctttccaga 1440  
 gcgacgtttt atgtgtgtc aatcattttt ggtctgcagt ttcccttgc cttttccatc 1500  
 gtctacagggt acctgaagct agataacatc ctgttagaca aagatggaca tatcaagatc 1560  
 gcggttttgc gaaatgtgca gggaaacatc ttggagatg ccaagacgaa taccttctgt 1620  
 gggacacccgt actacatccg cccagagatc ttggctgggtc agaaataca ccactctgt 1680  
 15 gacttgggtt cttccgggtt ttcctttat gaaatgtgtc ttggctcgtc gcctttccac 1740  
 gggcaggatg aggaggagatc ttccactcc atccgcattc acaatccctt ttacccacgg 1800  
 tggcttggaga aggaagccaa ggacccctgt gtgaagctt tcgtgcgaga acctgagaag 1860  
 aggctggcg tggggggaga catccgcccgg caccctttgt ttccggagat caactgggag 1920  
 20 gaacttgcac ggaaggagat tgaccacccg ttccggccga aagtgaaatc accatttgac 1980  
 tgcagcaatt tcgacaaaga attcttaaac gagaagcccc ggctgtcatt tgccgacaga 2040  
 gcactgatca acagcatgga ccagaatatc ttccgttcat gaacccccc 2100  
 atggagccgc tgatatcctg a 2121

25 <210> 120  
 <211> 1779  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

30 <300>  
 <302> PKC zeta  
 <310> NM2744

<400> 120

35 atgcccagca ggaccgaccc caagatggaa gggagcggcg gccgcgttccg cctcaaggcg 60  
 cattacgggg gggacatctt catcaccacgc gtggacgcgc ccacgacatc cgaggagctc 120  
 tttggagaaatg tgagagatc gtgtgtgtc caccacgcg aaccgcgtac cctcaagtgg 180  
 gtggacagcg aagggtaccc ttgcacgggt tcctcccaaa tggagctggg agaggctttc 240  
 cgcctggccc gtcagtgcag ggtatggcgtc ctcatcatc atgtttttcc gggccccc 300  
 40 gaggcagctg gcctgcacatc tccggggagaa gacaaatcta tctaccgcgc gggagccaga 360  
 agatggagga agctgttccgc tgccaaacggc cacctttcc aagccaaatgc cttaacagg 420  
 agagcgtact gccgttgcgt cagcgaggg atatggggcc tggcgaggca aggctacagg 480  
 tgcacatcaact gcaaaactgtc ggtccataag cgctgtccacg gcctgtccc gctgacactc 540  
 aggaagcata tggatttgcgt catgccttcc caagggccgc cagtagacgc caagaacgc 600  
 45 gacggcggacc ttcccttccgc ggagacagat ggaattgttcc acattttccatc atccggaaag 660  
 catgacagca ttaaagacgc ctggggggac cttaaaggccat ttatcgatgg gatggatgg 720  
 atcaaaaatct ctcgggggtc tgggtgtcgc gacttgcatt tcatttgcgt catcgccgc 780  
 gggagctacg ccaagggttcc tcttgcgtggg ttgaagaaga atgacccaaat ttacggccatg 840  
 aaagtgggtga agaaagagatc ggttgcattt gacgaggata ttgactgggt acagacagag 900  
 50 aaggcacgtgt ttgagccggc atccagcaac cccttccatc tcggatttaca ctccctgttc 960  
 cagacgacaa gtcgggttgc cttgggtcattt gaggatgtca acggggggca cctgtatgttc 1020  
 cacatgcaga ggcagaggaa gtccttgcgt gaggacgcgc ggttctacgc ggccgagatc 1080  
 tgcacatccgc tcaacttccgc tgcacggagg gggatcatc acaggacatc gaagctggac 1140  
 aacgtccctcc tggatggcggc cggggccatc aagctcacatc actacggcat gtgcaaggaa 1200  
 55 ggcctggggcc ctgggtgcac aacgacatc ttctgcggaa ccccgatata catcgcccc 1260  
 gaaatccgtc gggggagaggaa gtacgggttc agcgtggact ggtggggcgt gggagttcc 1320  
 atgttttgcgtc tgatggccggc gggctcccg ttcgcacatca tcaccgcacaa cccggacatc 1380  
 aacacagagg actacccatc ccaaggatcgtc tggagaaatc ccattccggat ccccccgttc 1440  
 60 ctgtccgtca aaggccccc tggattttgcgtc gacatcaatc cccacgcgtt ttccgcacgc 1500  
 ctcggcttgc gggccacagac tggattttgcgtc gacatcaatc cccacgcgtt ttccgcacgc 1560  
 atagacttggg acttgcgttgc gaaaggacatc ggcgtccctc cattccgcacgc acagatcaca 1620  
 gacgactacg gtctggacaca ctttgcacaca cagttcacca gcgagcccggt gcaatgttgc 1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtca agttcgaagg ctttgagtat 1740  
atcaaccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121  
<211> 576  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> VEGF  
<310> NM003376

<400> 121

15 atgaacttcc tgctgtcttgg ggtgcattgg agccttgct tgctgctcta cctccaccat 60  
gcacaagggtggt cccagggtgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120  
gtgaaagggtca tggatgtcta tcagcgcagc tactgcccata caatcgagac cctgggtggac 180  
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tggcccccctg 240  
atgcgtatgcg ggggctgtcg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300  
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360  
agcttcctac agcacaacaa atgtaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420  
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgc ttgtacaaga tccgcagacg 480  
tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540  
576  
25 gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga

<210> 122  
<211> 624  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> VEGF B  
<310> NM003377

35 <400> 122

atgagccctc tgctccggc cctgctgctc gcccgcactcc tgcagctggc ccccgccccag 60  
gcccctgtct cccagctga tgccccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120  
gtgtatactc ggcgtacactg ccagccccgg gaggtgggtgg tgcccttgac tggaggtctc 180  
40 atgggcaccc tggccaaaca gctggtgccc agtgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240  
tgctccctg acgtatggcct ggagtgtgtg cccactggc agcacaagt cccggatgcag 300  
atccctcatga tccggtaccc gaggcgtcg ctgggggaga tggccctggaa agaacacagc 360  
cagtgtgaat gcagactaa aaaaaaggac agtgcgtga agccagacag ggctgccact 420  
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt cggggtggg actctgcccc cggagcaccc 480  
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540  
agcaccacca ggcggcttgac ccccgaccc tggccggccg ctgcccacgc cgcagcttcc 600  
624  
tccgttgcga agggcggggc tttag

50 <210> 123  
<211> 1260  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> VEGF C  
<310> NM005429

<400> 123

60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tggctctgc tcggcgctgc gctgctcccg 60  
ggtcctcgcg aggcgcggc cggccggcc gccttcgagt ccggactcga cctctcgac 120  
gcggagcccg acggggcgaa ggccacggct tatgcaagca aagatctggaa ggagcagtt 180

5           cggctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240  
 tacaagtgc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300  
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgc gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360  
 agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcattccac gggaggtgt tatagatgtg 420  
 5           ggaaaggagt ttggagtgc gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480  
 agatgtgggg gttgctgca tagtgagggg ctgcagtgca tgaacaccag caccgagctac 540  
 ctcagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctc aaggccccaa accagtaaca 600  
 atcagtttg ccaatcacac ttccctgcca tgcattgtcta aactggatgt ttacagacaa 660  
 gttcattcca ttattagacg ttccctgcca gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720  
 10          aagacctgcc ccaccaatta catgtggat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780  
 gattttatgt tttcctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840  
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900  
 cctgcccagct gtggacccca caaagaacta gacagaaact catgcctgtg tgcgtgtaaa 960  
 15          aacaaactct tccccagcca atggggggcc aaccgagaat ttgtatggaaa caccatgcccag 1020  
 tgcgtatgtaa aagaacactg ccccagaaat caacccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080  
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgttgc ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaca 1140  
 tgcagctgtt acagacgccc atgtacgaaac cggcagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200  
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

20          <210> 124  
 <211> 1074  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25          <300>  
 <302> VEGF D  
 <310> AJ000185

30          <400> 124  
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggttagtg gtgaatgttt tcatgtatgtt gtacgtccag 60  
 ctggcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120  
 gaacgatctg aacagcagat caggctgct tctagtttg aggaactact tgcattact 180  
 cactctgagg actggaaatgt gtggagatgc aggctgaggc taaaaagttt taccagtatg 240  
 35          gactctgcgt cagcatccca tcggtccact aggtttgcgg caacttcta tgacattgaa 300  
 acactaaaag ttatagatga agaatggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360  
 gtggaggtgg ccagttagct gggaaagagt accaaacacat tcttcaagcc cccttgcgt 420  
 aacgtgttcc gatgtgggtt ctgttgcataa gaagagagcc ttatctgtat gacaccaggc 480  
 acctcgtaca tttccaaaca gctcttgcg atatcagtgc ctttgcatac agtacctgaa 540  
 40          ttagtgcctg taaaagtgtc caatcataca gttgttaagt gtttgcacac agccccccgc 600  
 catccatact caattatcg aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttccat 660  
 tccaaagaaac tctgtccat tgacatgcta tggatagca acaaatgtaa atgtgtttg 720  
 caggaggaaa atccacttgc tggacagaaa gaccactctc atctccaggaa accagcttc 780  
 tggggccac acatgtatgtt tgacaaagat ctttgcgatgt gtgtctgtaa aacaccatgt 840  
 45          cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagtgtct ttgagtgcaa agaaagtctg 900  
 gagacctgtc gccagaagca caagcttattt caccctgacca cctgcagctg tgaggacaga 960  
 tgccttc ataccagacc atgtgcataatggc ggcacaaacag catgtgcacaa gcatgtccgc 1020  
 tttccaaagg agaaaaggcc tgccctgggg ccccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

50          <210> 125  
 <211> 1314  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55          <300>  
 <302> E2F  
 <310> M96577

60          <400> 125  
 atggccttgg cggggcccc tgcggggggc ccatgcgcgc cggcgctggg gggccctgctc 60  
 gggggccggcg cgctgcggct gctcgactcc tgcagatcg tcatcatctc cggccgcgc 120

5            gacgccagcg cccccgccgc tcccaccggc cccgcggcgc cgcggccgg cccctgcgac 180  
 cctgacctgc tgctttcgc cacaccgcag ggcggccggc ccacacccag tgcggccgg 240  
 cccgcgtcg gcccggccg ggtgaagcg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300  
 ctggccgaga gcagtgggcc agctcggggc agaggccgca atccaggaaa aggtgtgaaa 360  
 tcctccgggg agaaatcagc ctatgagacc tcactgaatc tgaccacaa ggcgttctg 420  
 gagctgtga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgaggtgctg 480  
 aagggtgcaga agcggtcgat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540  
 gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctggcagcc acaccacagt gggcgtcggc 600  
 ggacggcttg aggggttgac ccaggaccc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660  
 10          gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720  
 cagcgctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780  
 atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840  
 aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgtatcg atgtttctt gtgcctctgag 900  
 gagaccgtag gtgggatcag ccctggaaag accccatccc aggaggatc ac ttctgaggag 960  
 15          gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccc caccatcatc tccccccctca 1020  
 tcctccacca cagatcccg ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgc 1080  
 cgatgggca gcctgcggc tcccgtggac gaggaccgca tgcgtccctg gttggcggcc 1140  
 gactcgctcc tggagcatgt gcccggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcattc 1200  
 aggctttccc caccacca ggcctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260  
 20          atcagagacc tttcgactg tgactttgg gacctcaccc ccctggattt ctga 1314

25          <210> 126  
 <211> 166  
 <212> DNA  
 <213> Human papillomavirus

30          <300>  
 <302> EBER-1  
 <310> Jo2078

35          <400> 126  
 ggacctacgc tgccctagag gtttgcgtggagggacgg tgcgtggctg tagccaccc 60  
 tcccggtac aagtcccggttggaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120  
 ttctgcgttccaa gtaccagctg gtggccgcgtatgtttt 166

40          <210> 127  
 <211> 172  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

45          <300>  
 <302> EBER-2  
 <310> J02078

50          <400> 127  
 ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gtcagtgcg gtcgtaccga 60  
 cccgaggta agtccccgggg gaggagaaga gaggatcccc gcctagagca tttgcaagtc 120  
 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

55          <210> 128  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

60          <300>  
 <302> NS2  
 <310> AJ238799

<400> 128

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgttaggtct gatactttt 60  
 accttgcac cgcaactataa gctttcctc gctaggctca tatgggtgtt acaatatttt 120  
 atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccccc ccctcaacgt tcggggggggc 180  
 cgcgatgccc tcatccctc cacgtgcgctg atccacccag agctaattt taccatcacc 240  
 5 aaaaatcttc tcgccataact cggccactc atgggtctcc aggtgttat aacccaaagtg 300  
 ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggtcattt cgtgcatttgc tgctggcgc gaagggtgt 360  
 gggggcattt atgtccaaat ggcttcattt aagttggcgc cactgacagg tacgtacgtt 420  
 tatgaccatc tcaccccaact gcccggactgg gcccacgcgg gcctacgaga ctttgcgggt 480  
 10 gcaatggcgc cctgtgtt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctt gggggcagac 540  
 acccgccgt gtggggacat catttgggc ctgcccgtt ccgcggcagc ggggagggag 600  
 atacatctgg gaccggcaga cagccttgc gggcagggtt ggcgacttctt c 651

15 <210> 129  
 <211> 161  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

20 <300>  
 <302> NS4A  
 <310> AJ238799

25 <400> 129  
 gcacccgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60  
 gcaagcgtggt cattgtggc aggatcatct tgtccggaaa gcccggcattt attcccgaca 120  
 gggaaatctt ttaccgggat ttacgatgaga tggaagagt c 161

30 <210> 130  
 <211> 783  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

35 <300>  
 <302> NS4B  
 <310> AJ238799

40 <400> 130  
 gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60  
 gcaatcggtt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgtcc cgtgggtggaa 120  
 tccaagtggc ggacccttgc agccttctgg gcgaaagcata tgtggattt catcagcggg 180  
 atacaatatt tagcagggtt gtccactctg cctggcaacc cgcgtatagc atcaactgtat 240  
 gcattcacag cctctatcac cagcccgctc accacccaaat ataccctctt gtttaacatc 300  
 ctggggggat ggggtggccgc ccaacttgc cctcccgagcg ctgctctgc ttctgttaggc 360  
 45 gccggcatcg ctggagcggc tggatggcgc ataggccttgc ggaaggtgtc tgtggatatt 420  
 ttggcagggtt atggagcagg ggtggcaggc gcgctgttgc cctttaaggt catgagcggc 480  
 gagatgcctt ccaccggaga cctgtttaac ctactccctg ctatctctc ccctggcgc 540  
 ctatgtcgatc ggggtgttgc cgcgtatgc ctgcgtcgcc acgtggggccc aggggagggg 600  
 50 gctgtcgatc ggtgttgc cgcgtatgc ctgcgtcgcc acgtggggccc aggggagggg 660  
 acgactatg tgcctgagag cgcacgtgc cgcacgtgc ctcagatctt ctcttagtctt 720  
 accatactc agctgttgc gagggttgc cagtggatca acgaggactg ctccacgc 780  
 tgc 783

55 <210> 131  
 <211> 1341  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

60 <300>  
 <302> NS5A  
 <310> AJ238799

5 <400> 131  
 tccggctcggt ggctaagaga tgtttggat tggatatgca cgggtgtgac tgatttcaag 60  
 acctggctcc agtccaaact cctggcgca ttggcgggag tcccccttctt ctcatgtcaa 120  
 cgtgggtaca agggagtcg gcgccccgac ggcacatcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180  
 gcacagatca cgggacatgt gaaaaacggt tccatgagga tcgtgggccc taggacctgt 240  
 agtaacacgt ggcatggaaac attcccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300  
 tccccggcgc caaattatttc tagggcgtg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360  
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acggggcatgaa ccactgacaa cgtaaagtgc 420  
 10 cctgttcagg ttccggccccc cgaatttttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480  
 tagcgtcccg cgtgcacaaacc cctctacgg gaggaggtca cattcctgtt cgggctcaat 540  
 caatacctgg ttgggtcaca gtccttgc gagccgaaac cggacgtacg agtgctact 600  
 tccatgtca cccgacccttc ccacattacg gcgagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660  
 15 ggatctcccc cctcccttgc cagctcatca gctagccagc tgcgtcgcc ttcccttgaag 720  
 gcaacatgca ctacccgtca tgactccccg gacgctgacc tcacgtggc caacccctcg 780  
 tggccgcagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggttagtaatt 840  
 ttgactctt tcgacccgtt ccaagcggag gaggatgaga gggaaatatac cgttccggcg 900  
 gagatcttcg ggggttcagg gaaaattccctt cggagcgtacg ccatactggc acgccccggat 960  
 tacaaccctc cactgtttaga gtccttggaa gacccggact acgtccctcc agtggtaacac 1020  
 20 ggggtccat tgccgccttc caagggccctt ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080  
 gttgtctgtt cagaatctac cgtgtttctt gccttggcg agctcgccac aaagaccttc 1140  
 ggcagctccg aatcgtccgc cgtcgcacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200  
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gagtctact cctccatgcc ccccttgag 1260  
 25 ggggagccgg gggatccca tctcagcgtac ggggtttgggt ctaccgtaa cgaggaggct 1320  
 agtgaggacg tcgtctgtc c 1341

30 <210> 132  
 <211> 1772  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

35 <300>  
 <302> NS5B  
 <310> AJ238799

40 <400> 132  
 tcgatgtcctt acacatggac agggccctt atcacgcat ggcgtcgaa gggaaaccaag 60  
 ctgcccattca atgcactgag caactctttt ctccgtcacc acaacttggt ctatgtaca 120  
 acatctcgca ggcgaaggct gggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaaggctcg 180  
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240  
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaa ctgacgcccc cacatcgcc cagatctaaa 300  
 tttggctatg gggcaaaggaa cgtccggaaac ctatccagca agggcgttaa ccacatccgc 360  
 tccgtgtgga aggacttgc ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420  
 45 aaaaatgagg ttttctgtt ccaaccagag aaggggggcc gcaaggccagc tcgccttatac 480  
 gtattcccgat ttttgggggt tcgtgtgtgc gggaaaatgg ccctttacga tgggtctcc 540  
 accctccctc aggccgtgtat gggcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600  
 gtcgagttcc tggtaatgc ctggaaaggcg aaaaatggcc ctatgggtt cgcataatgac 660  
 acccgctgtt ttgacttacac ggtcaactt gatgacatcc tggttgagga gtcaatctac 720  
 50 caatgttggt acttggcccc cgaaggccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggctt 780  
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact ggggtatcg ccgggtccgc 840  
 gcgagcgggtg tactgacac cagctcggtt aataccctca catgttactt gaaggccgt 900  
 gcccgtgtc gagctcgaa gctccaggac tgcacgtgc tcgtatgcgg agacgacctt 960  
 gtcgttatct gtggaaaggcg ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcac 1020  
 55 gaggctatga ctagatact tcggccctt ggggaccccg ccaaaccaga atacgacttg 1080  
 gagttgataa catcatgtc tcctaatgt tcagtcgcgc acgatgcac tggcaaaagg 1140  
 gtgtactatc tcacccgtga cccaccacc ccccttgcgc gggctcggtt ggagacagct 1200  
 agacacactc cagtcaattt ctggcttaggc aacatcatca tggatgcggc caccttgcgg 1260  
 gcaaggatga tcctgtatgc tcattttctt tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320  
 60 aaagccctag attgtcaatg ctacggggcc tggtaacttca ttgagccact tgacctacat 1380  
 cagatcattt aacgacttca tggccttgcg gcatttcac tccatagttt ctctccagg 1440  
 gagatcaata ggggtggctt atgcctcagg aaacttgggg taccggccctt gcgagtctgg 1500

5 agacatcgcc ccagaagtgt ccgcgttagg ctactgtccc agggggggag ggctgccact 1560  
 tggcaagt acctttcaa ctggcgatg aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620  
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttctgtgtg ttacagcgg gggagacata 1680  
 tattcacagcc tgcgtcgcc ccgaccccgcc tggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740  
 5 gtagggtag gcatctatct actcccaac cg 1772

10 <210> 133  
 <211> 1892  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

15 <300>  
 <302> NS3  
 <310> AJ238799

20 <400> 133  
 cgccattttac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcata atcaactagcc 60  
 tcacaggccg ggacaggaaac caggtcgagg gggagggtcca agtggcttcc accgcaacac 120  
 aatctttctt ggccacactgc gtcataatggcg tgggttggac tgcgtatcat ggtgcggct 180  
 caaagacccct tgccggccca aaggggccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240  
 acctcgctgg ctggcaacgc cccccccggg cgcgttccctt gacacatgc acctcgccg 300  
 gctcgaccc ttactttggc acggacatg cgcgttccat tccgggtgcgc cggcggggcg 360  
 acagcagggg gagectactc tccccccaggc cgcgttccat cttgaaggc tcttcggggcg 420  
 25 gtcactgtct ctgccccctcg gggcacgctg tgggcataat tgggtgtcc gttgtgcaccc 480  
 gagggggtgc gaaggcggtg gactttgtac cgcgtcagtc tatgaaacc actatcggt 540  
 ccccggtctt cacggacaaac tcgtccccctc gcaactatcc gcaagacattc caggtggccc 600  
 atctacacgc ccctactgtt agccggcaaga gcaactaaggc gccggctgcg tatgcagccc 660  
 30 aagggtataa ggtgtttgtc ctgaacccgt cgcgtccgcg caccctaggt ttcggggcg 720  
 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccctt acatcagaac cggggttaagg accatcacca 780  
 cgggtgcccc catcacgtac tccacccatg gcaagttct tgccgacggg gttgtctcg 840  
 ggggcccata tgacatccata atatgtatg agtgcactt aactgactcg accatatacc 900  
 tgggcattcg gacagtctcg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgtctcg 960  
 35 ccaccgtactt gctccggga tcggtcaccc tgccacatcc aaacatcgag gagggtggctc 1020  
 tggcggacac tggagaaatc cccctttatg gcaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080  
 gggggaggca ccttatttc tgccatttca agaagaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140  
 tggccggctt cggactcaat gctgttagcat attaccggg ccttgcgtatc tccgtcatac 1200  
 caactagcgg agacgttcat gtgttagcaa cggacgtctt aatgacgggc ttaccggcg 1260  
 40 atttcgactc agtgcgtcgac tgcaatacat gtgtcacca gacagtgcac ttcagcctgg 1320  
 acccgacccctt caccatttgg acgacgacccg tgccacaaga cgcgggtgtca cgctcgac 1380  
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgcgtact ccaggagaac 1440  
 gcccctcggtt catgttcgtat tcctcggttc tggcgtggatg ctatgacgcg ggctgtgtct 1500  
 45 ggtacgagct caccggccgac gagacccatgg ttaggttgcg ggcttacca aacacaccag 1560  
 ggttggccgt ctggccaggac catctggatg tctggggagag cgtttaaca ggcctcaccc 1620  
 acatagacgc ccatttttttgc tcccgacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680  
 tagcatatcca ggctacgggtg tgcccgaggc ctcaggctcc acctccatcg tgggacccaa 1740  
 tggtaatgt tctcatacgg ctaaaggctt cgcgtcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800  
 50 ggctggggaggc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataacccaa tacatcatgg 1860  
 catgcgttc ggcgtacccctt gaggtcgatcg cg 1892

55 <210> 134  
 <211> 822  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> stmn cell factor  
 <310> M59964

65 <400> 134  
 atgaagaaga cacaaacttg gattctact tgcatatcc ttcagctgtc cctatataat 60

5 cctctcgtaa aactgaagg gatctcgagg aatcggtgta ctaataatgt aaaagacgtc 120  
actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgcggccggg 180  
atggatgttt tgccaagtc ttgttgataa agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240  
ttgactgtatc ttctggacaa gtttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300  
atagacaaaac ttgtgaatat agtgcgtgac cttgtggagt gcgtcaaaga aactcatct 360  
aagatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tcttactcc tgaagaattc 420  
ttttagaattt ttaatagatc cattgtgccc ttcaaggact ttgttagtggc atctgaaact 480  
agtgttggtg tggtttctt aacattaatg cctgagaag attccagagt cagtgtcaca 540  
aaaccattta tggtaaaaaatcc tggcagcc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600  
10 aataggaagg cccaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660  
ccagcattgt tttcttctt aattggctt gctttggag ccttataactg gaagaagaga 720  
cagccaaatgc ttacaaggcc agttggaaat atacaatattt atgaagagga taatgagata 780  
agtatgtgc aagagaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135  
<211> 483  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

20 <300>  
<302> TGFalpha  
<310> AF123238

25 <400> 135  
atggccccctt cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60  
caggccttgg agaacagcac gtcccccgtg agtgcagacc cgcccggtgc tgcagcagt 120  
gtgtccccatt ttaatgactg cccagattcc cacactcaatgt tctgttcca tggAACCTGC 180  
aggtttttgg tgcaggagga caagccagca tgcgtctgcc attctggta cggtgggtgc 240  
30 cgctgtgagc atgcggaccc cctggccgtg gtggctgcga gccagaagaa gcaggccatc 300  
accgccttgg tgggtgttcc catcggtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360  
atacaactgtt gccagggtccg aaaacactgtt gagggtgtcc gggccctcat ctgcccggcac 420  
gagaagccca gccccttcctt gaagggaaaga accgcttgc gccactcaga aacagtggtc 480  
tga 483

35 <210> 136  
<211> 1071  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

40 <300>  
<302> GD3 synthase  
<310> NM003034

45 <400> 136  
atagccccctt cggggcgcccccc cggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgcgtggcg 60  
tggaaagtcc cggcgaccccg gctgcccattt ggagccatgt ccctctgtgt cgtggccctc 120  
tggggctctt acatctttcc cgttacccgg ctggccaaatg agaaagagat cgtgcagggg 180  
50 gtgtgtcaac agggcaccggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240  
caaatggaaatg actgtgtccg ccctgcccattt ctgttgcata tgactaaaat gaattccccct 300  
atggggaaatg gcatgtggta tgacggggag tttttataact cattcaccat tgacaattca 360  
acttactctc tcttccacaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcgggt 420  
gtggggaaatg gtgggatctt gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480  
55 tttgtcatgc gatgcataatct ccctcccttgc tcaagtgtt acactaaggaa tggggatcc 540  
aaaagtcaatgt tagtgcacgc taatccccatg ataattcgcc aaagggttca gaaccccttc 600  
tggccagaa agacattttgtt ggacaacatg aaaatctata accacaggta catctacatg 660  
cctgcctttt ctatggaaatg aggaacacag ccatcttgc ggggttattt tacactgtca 720  
60 gatgttgggtt ccaatcaaac agtgcgtttt gccaacccca acttctgcg tagcattgg 780  
aagtctggta aaagtagagg aatccatgcc aagcgcctgtt ccacaggact tttctgggt 840  
agcgcagctc tgggtctctg tgaaggggtt gccatctatg gcttctggcc cttctctgt 900  
aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgttacc cttttctggc 960

ttccatgcca tgcccgagga atttctccaa ctctggtatac ttcataaaat cggtgcactg 1020  
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137  
<211> 744  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> FGF14  
<310> NM004115

<400> 137  
15 atggccgcgg ccatcgctag cggottgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60  
tgggaccggc cgtctgcag caggaggcgg agcagccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
aacggcaacc tggtgatata cttctccaaa gtgcgcatact tcggcctcaa gaagcgcagg 180  
ttgcggcggc aagatccca gctcaagggt atagtgcacca gtttatattg caggcaaggc 240  
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300  
20 tctacactct tcaacccat accagtggga ctacgtgtt ttgcacatcca gggagtgaaa 360  
acagggttgt atatagcacat gaatggagaa gtttacctt acccatcaga acttttacc 420  
cctgaatgca agtttaaga atctgtttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480  
ttgtacagac aacaggaaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540  
25 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttt acccaagcca 600  
ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcattatg ttggggaaac ggtcccgaaag 660  
cctgggtga cgccaaatgaa aagcacaatg gctgtgcacca taatgaatgg aggcaaaacca 720  
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138  
<211> 1503  
<212> DNA  
<213> Human immunodeficiency virus

35 <300>  
<302> gag (HIV)  
<310> NC001802

<400> 138  
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggaa aaaaattcgg 60  
ttaaggccag gggaaagaa aaaatataaa taaaacata tagtatggc aagcaggag 120  
ctagaacatgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaataa 180  
ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240  
acatgtacaa ccctctatttgc tgcattca aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300  
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agttagaaaa aagcacacca agcagcagct 360  
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattaccata tagtgcagaa catccagggg 420  
caaattggatc atcaggccat atcaccataa actttaaatg catggtaaa agtagtagaa 480  
gagaaggctt tcagcccaga agtgataccctt atgttttgc cattatcaga aggagccacc 540  
ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtgggggac atcaagcagc catgcaaatg 600  
50 taaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatggata gatgtgcattc agtgcattc 660  
ggccattttc caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720  
agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaaataatc cacctatccc agtaggagaa 780  
atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgtt tagccctacc 840  
agcattctgg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900  
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaaacc 960  
ttgttggtcc aaaatgcgaa cccagattgt aagactat taaaagcatt gggaccagcg 1020  
gctacacttag aagaaatgtat gacagcatgt caggagtag gaggacccgg ccataaggca 1080  
agatgtttgg ctgaagcaat gaccaagta acaaatttgc ctaccataat gatgcagaga 1140  
60 gcaatttttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200  
acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtctttt ggaaatgtgg aaaggaaggg 1260  
caccacatgt aagattgttgc tgagagacag gctaattttt tagggaaatgtt ctggccttcc 1320  
tacaaggggaa ggccaggaa ttttcttcag agcagaccac agccaaacaccccccacccac 1380

gagagcttca ggtctgggtt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440  
aagaactgt atccttaac ttccctcagg tcacttttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500  
taa 1503

5

<210> 139  
<211> 1101  
<212> DNA  
<213> Human immunodeficiency virus

10

<300>  
<302> TARBP2  
<310> NM004178

15

<400> 139  
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggt gcgggctgcc tagtataagag 60  
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatggacc 120  
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180  
aatttcacct tccgggtcac cggtggcgac accagctgca ctggtcaggg ccccagcaag 240  
aaggcagcca agcacaaggc agctgagggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300  
ctggagccgg ccctggagga cagcagtctt ttttctcccc tagactctt actgcctgag 360  
gacattccgg ttttactgc tgcagcagct gtcacccctt ttccatctgt agtcctaacc 420  
aggagccccc ccatggaact gcagccccct gtctccccc agcagtctga gtgcaacccc 480  
gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc gtttgcggg gtacacagtg 540  
accaggagt ctgggcccac ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600  
ttcattgaga ttggggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660  
atgtgttgc gatgtcacac ggtgctctg gatgccccggg atggcaatga gttggagcct 720  
gatgtgacc atttctccat tgggtggc ttccgcctgg atggcttgc aaaccggggc 780  
ccagggttgc a cctgggattc tctacgaaat tca tagtaggag agaagatct gtccctccgc 840  
30 agttgctccc tgggctccct ggggtccctg ggcctgcct gtcgcgtgt ctcactgtgag 900  
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gaggctgagt 960  
ggactctgcc agtgccttgtt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgt tcattggctct 1020  
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gtcgcctgc gtcgcctcaag gtcgcctcaag 1080  
atcatggcag gcagcaagt a 1101

35

<210> 140  
<211> 219  
<212> DNA  
<213> Human immunodeficiency virus

40

<300>  
<302> TAT (HIV)  
<310> U44023

45

<400> 140  
atggagccag tagatcctag cctagagcccc tggaaagcattc caggaagtca gcctaagact 60  
gcttgtacca cttgttattt gaaagagtgt tgttttcatt gccaagtttgc ttccataaca 120  
aaaggcttag gcatctctt tggcaggaag aagcggagac agcgcacgaa aactcctcaa 180  
50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcgtt a 219

55

<210> 141  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang  
(R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
ist

15 <400> 141  
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142  
ucuuuacuuc uuuuucgagau gggu 24

20 <210> 143  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz  
ist

30 <400> 143  
uauagguucc aggcuugcug ua 22

35 <210> 144  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR  
1-Gens ist

45 <400> 144  
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145  
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

65 <210> 146  
<211> 21

```

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5  <220>
    <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
          (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
          ist

10 <400> 146
    ccaucucgaa aagaaguuaa g
21

15 <210> 147
    <211> 21
    <212> RNA
    <213> Künstliche Sequenz

20 <220>
    <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
          antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
          komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
    uaacuucuuu ucgagaauggg u
21

30 <210> 148
    <211> 22
    <212> RNA
    <213> Künstliche Sequenz

35 <220>
    <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
          (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
          GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
    ccacauaag cagcacgacu uc
22

45 <210> 149
    <211> 22
    <212> RNA
    <213> Künstliche Sequenz

50 <220>
    <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
          antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
          komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
    gaagucgugc ugcuucaugu gg
22

60 <210> 150
    <211> 21
    <212> RNA
    <213> Künstliche Sequenz

65 <220>
    <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
          antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

```

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 150  
 ccacauagaag cagcacgacu u 21  
  
 10 <210> 151  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz  
  
 15 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist  
  
 20 <400> 151  
 gucgugcugc uucauguggu c 21  
  
 25 <210> 152  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz  
  
 30 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist  
  
 35 <400> 152  
 uacagcaagc cuggaaccua uagc 24  
  
 40 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5`-UTR der  
 Neomycin-Sequenz ist  
  
 45 <400> 153  
 acaggauagag gaucguuucg ca 22  
  
 50 <210> 154  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz  
  
 55 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur 5`-UTR der Neomycin-Sequenz ist  
  
 60 <400> 154  
 ugcgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5`-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist  
10 <400> 155  
gaugaggagauc guuucgcaug a  
  
15 <210> 156  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
20 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5`-UTR der Neomycin-Sequenz ist  
  
25 <400> 156  
augcgaaacg auccucaucc u  
  
30 <210> 157  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
<220>  
35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5`-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist  
  
40 <400> 157  
acaggaugag gaucguuucg caug  
  
45 <210> 158  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
<220>  
50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5`-UTR der Neomycin-Sequenz ist  
  
55 <400> 158  
ugcgaaacga uccucauccu gucu  
<210> 159  
<211> 24  
<212> RNA

21

21

24

24

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159  
gaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

10 <210> 160  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
<220>  
15 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur  
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160  
cuucuccggcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
<220>  
30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die  
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161  
gcagcggugu gaggcggaga ag 22  
35

40 <210> 162  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
<220>  
45 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist  
  
<400> 162  
aagucgugcu gcuucaugug g 21

50 <210> 163  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist  
60 <400> 163  
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

5 <210> 164  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist  
  
15 <400> 164  
ccacaugaag cagcacgacu 20  
  
20 <210> 165  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist  
  
30 <400> 165  
agucgugcug cuucaugugg uc 22  
  
35 <210> 166  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist  
  
45 <400> 166  
agucgugcug cuucaugugg 20  
  
50 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist  
  
55 <400> 167  
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24  
  
60 <210> 168  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist  
  
10 <400> 168  
aacaccgcag caugucaaga u 21  
  
15 <210> 169  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
20 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist  
  
<400> 169  
cuugacauagc ugcgguguuu u 21  
  
25 <210> 170  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist  
  
35 <400> 170  
aaguuuaaaau ucccgucgcu au 22  
  
40 <210> 171  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist  
  
50 <400> 171  
ugauagcgac gggaaauuuua ac 22  
  
55 <210> 172  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

<400> 172  
agugugaucc aagcuguc  
aa

22

5 <210> 173  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173  
uugggacagc uuggaucaca cuuu

24

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/055693 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 15/11,  
A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00

[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).  
LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER, Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelebachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

(30) Angaben zur Priorität:

101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

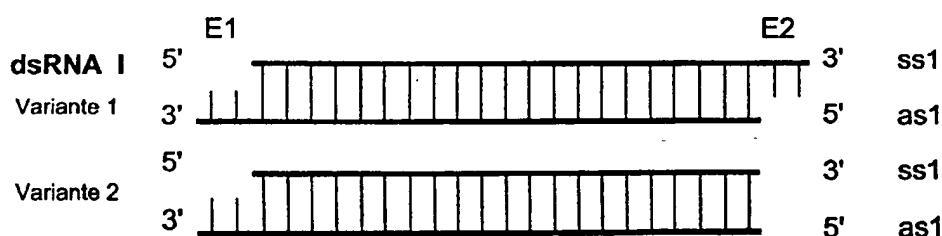
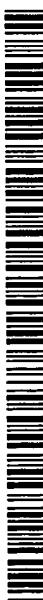
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS



WO 02/055693 A3

(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelstängigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.



OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht*

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**

Recherchenberichts: 17. Juli 2003

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/EP 02/00152

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ; LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ; JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ; MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW () 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ; LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

7 January 2003

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document ---	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1 ---	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document ---	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-1087, XP002226361 the whole document ---	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document ---	1-240
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	<p>ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs"      GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US,      vol. 15, no. 2,      15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651      ISSN: 0890-9369      the whole document      ---</p>	1-240
A	<p>WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US))      20 January 1994 (1994-01-20)      ---</p>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A 03-08-2000	DE AT AU WO DE DE EP EP	19956568 A1 222953 T 3271300 A 0044895 A1 10080167 D2 50000414 D1 1144623 A1 1214945 A2	17-08-2000 15-09-2002 18-08-2000 03-08-2000 28-02-2002 02-10-2002 17-10-2001 19-06-2002
WO 9805770	A 12-02-1998	DE WO EP	19631919 A1 9805770 A2 0918853 A2	12-02-1998 12-02-1998 02-06-1999
WO 9932619	A 01-07-1999	AU AU CA EP JP WO	743798 B2 1938099 A 2311999 A1 1042462 A1 2002516062 T 9932619 A1	07-02-2002 12-07-1999 01-07-1999 11-10-2000 04-06-2002 01-07-1999
WO 0044914	A 03-08-2000	AU EP WO US	2634800 A 1147204 A1 0044914 A1 2002114784 A1	18-08-2000 24-10-2001 03-08-2000 22-08-2002
WO 9401550	A 20-01-1994	AT AU CA CZ DE EP FI HU JP NO NZ PL WO	171210 T 4770093 A 2139319 A1 9403332 A3 69321122 D1 0649467 A1 946201 A 69981 A2 8501928 T 945020 A 255028 A 307025 A1 9401550 A1	15-10-1998 31-01-1994 20-01-1994 12-07-1995 22-10-1998 26-04-1995 30-12-1994 28-09-1995 05-03-1996 28-02-1995 24-03-1997 02-05-1995 20-01-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW () 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument ---	1-240
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonderen bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann also aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. Januar 2003

27/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Armandola, E

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument ---	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1 ---	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument ---	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument ---	1-240
Y, P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument ---	1-240
		-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen
PCT/EP 02/00152

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y, P	<p>ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-240
A	<p>WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)</p> <p>---</p>	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0044895	A	03-08-2000		DE 19956568 A1		17-08-2000
				AT 222953 T		15-09-2002
				AU 3271300 A		18-08-2000
				WO 0044895 A1		03-08-2000
				DE 10080167 D2		28-02-2002
				DE 50000414 D1		02-10-2002
				EP 1144623 A1		17-10-2001
				EP 1214945 A2		19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998		DE 19631919 A1		12-02-1998
				WO 9805770 A2		12-02-1998
				EP 0918853 A2		02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999		AU 743798 B2		07-02-2002
				AU 1938099 A		12-07-1999
				CA 2311999 A1		01-07-1999
				EP 1042462 A1		11-10-2000
				JP 2002516062 T		04-06-2002
				WO 9932619 A1		01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000		AU 2634800 A		18-08-2000
				EP 1147204 A1		24-10-2001
				WO 0044914 A1		03-08-2000
				US 2002114784 A1		22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994		AT 171210 T		15-10-1998
				AU 4770093 A		31-01-1994
				CA 2139319 A1		20-01-1994
				CZ 9403332 A3		12-07-1995
				DE 69321122 D1		22-10-1998
				EP 0649467 A1		26-04-1995
				FI 946201 A		30-12-1994
				HU 69981 A2		28-09-1995
				JP 8501928 T		05-03-1996
				NO 945020 A		28-02-1995
				NZ 255028 A		24-03-1997
				PL 307025 A1		02-05-1995
				WO 9401550 A1		20-01-1994